

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1944

THESE

N°

125

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Nicole DUHAMEL

Née le 1^{er} Juin 1918, à Bordeaux (Gironde).

47 MAI 1944

Présentée et soutenue publiquement le 19..

LA

POLYDYSTROPHIE

DE HÜRLER

Président : M. Robert DEBRÉ, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1944

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **DUHAMEL.**

Prénom : **Nicole.**

Date de Soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

DUHAMEL (Nicole). — La Polydystrophie de Hürler. — Paris, Imp. R. Foulon, 1944, in-8°, 100 p., 9 fig.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1944, N°.....).

DUHAMEL (Nicole). — La Polydystrophie de Hürler. — Paris, Imp. R. Foulon, 1944, in-8°, 100 p., 9 fig.

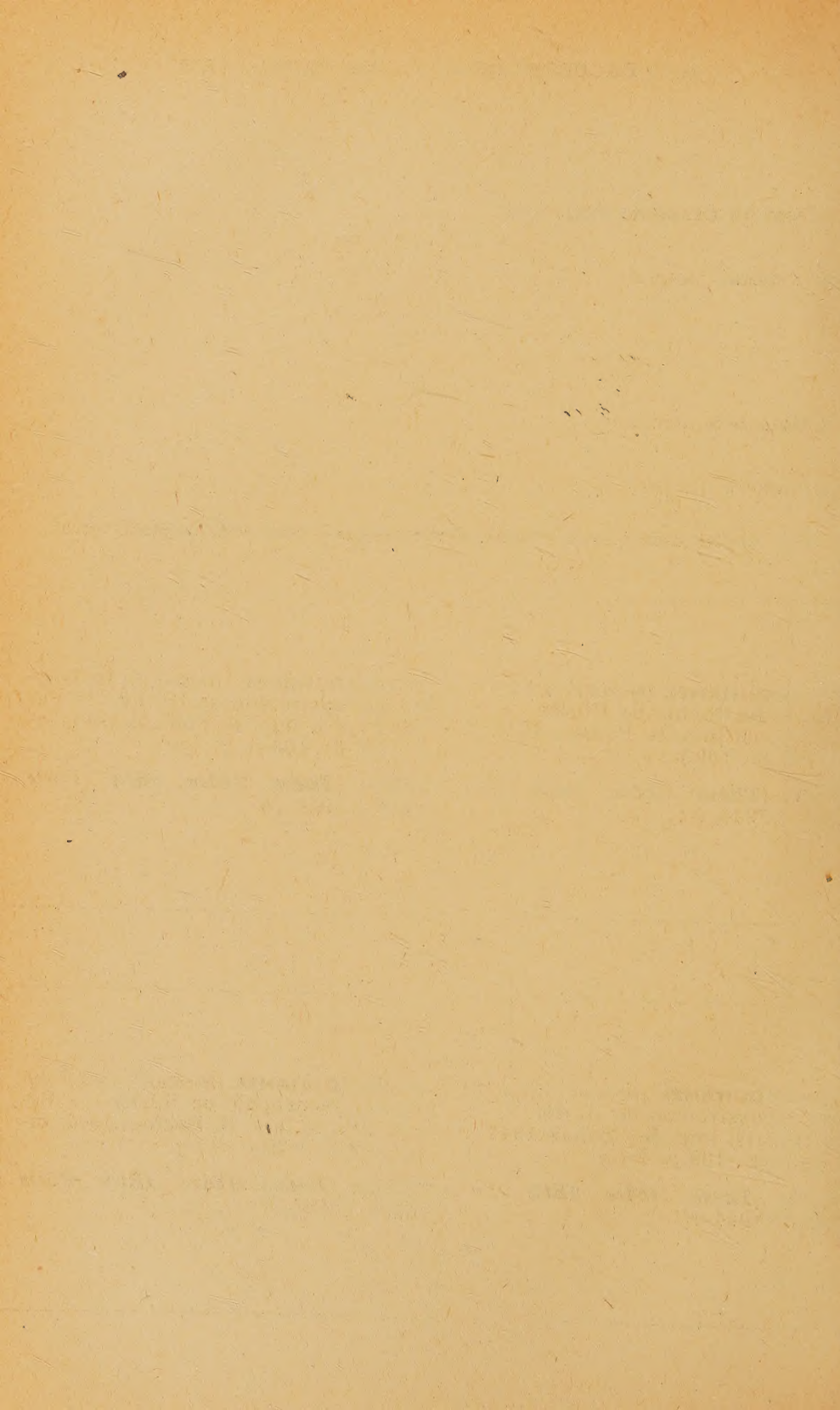
(Thèse Médec. (Et.), Paris 1944, N°.....).

DUHAMEL (Nicole). — La Polydystrophie de Hürler. — Paris, Imp. R. Foulon, 1944, in-8°, 100 p., 9 fig.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1944, N°.....).

DUHAMEL (Nicole). — La Polydystrophie de Hürler. — Paris, Imp. R. Foulon, 1944, in-8°, 100 p., 9 fig.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1944, N°.....).



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1944

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Nicole DUHAMEL

Née le 1^{er} Juin 1918, à Bordeaux (Gironde).

Présentée et soutenue publiquement le..... 19..

LA

POLYDYSTROPHIE

DE HÜRLER

Président : M. Robert DEBRÉ, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1944

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTHILLIS.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive.....	N...
Médecine légale	DUVOIR
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LIAN.
Pathologie expérimentale et comparée	Héni BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance....	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants.....	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LEVY-VALENSI.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
Clinique chirurgicale	BROCQ.
	QUENU.
	MONDOR.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	N...
Clinique d'accouchement	N...
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ...	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	DE GENNES	Pathologie médicale.
BARIETY	Pathologie médicale.	HAGUENAU	Pathologie médicale.
BERNARD (Etien.)	Pathologie médicale.	LACOMME	Obstétrique.
BESANÇON Justin.	Hydrologie.	LANTUEJOUL	Obstétrique.
BONNET	Bactériologie.	LAVIER	Parasitologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BULLIARD	Histologie.	LENEGRE	Pathologie médicale.
CACHERA	Pathologie médicale.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
CORDIER	Anatomie.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	RENARD	Ophthalmologie.
DESOILLE	Médecine légale.	RICHET	Physiologie.
DIGONNET	Obstétrique.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.	SOULIE	Pathologie médicale.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SUREAU	Obstétrique.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie chirurgicale.	TURPIN	Pathologie médicale.
GALLIARD	Parasitologie.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
GARCIN	Pathologie médicale.		
Mlle GAUTHIER-			
VILLARS	Anatomie pathologique.		

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
CHAILLEY-BERT .	Physiologie.	LE LORIER	Obstétrique.
GUENIOT	Obstétrique.	NEVEU-LEMAIRE .	Parasitologie.
MMITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.	PIEDELIEVRE	Médecine légale.
		VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULE		GATELLIER	
CHEVALLIER .		DE GAUDART ..	
LAROCHE Guy .		D'ALLAINES ..	
MOREAU		MOULONGUET ..	
SEZARY		MOURE	

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N... ..	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT DEBRE
Professeur de Clinique Médicale des Enfants
Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades
Membre de l'Académie de Médecine

En hommage de ma vive reconnaissance pour m'avoir inspiré le sujet de cette thèse et me faire l'honneur de la présider.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS
ET A LA FACULTE

INTRODUCTION

Nous voulons donner ici une vue d'ensemble d'une maladie congénitale heureusement assez rare et qui, par ses déformations multiples, peut compromettre gravement la vie de l'enfant dès son plus jeune âge.

Nous nous proposons de faire mieux connaître cette entité morbide dont l'individualité clinique a été mise en lumière pour la première fois par une doctoresse allemande, GERTRUDE HUERLER, en 1919.

Plusieurs cas en furent publiés par la suite, sous des dénominations variées, jusqu'en l'année 1936, au cours de laquelle trois auteurs anglais, R.-W.-B. ELLIS, W. SHELDON et N.-B. CAPON englobent sous le terme imagé de « gargoylism » les observations publiées jusqu'alors. Ils expliquent comment les gargouilles moyenâgeuses leur ont inspiré le choix de ce nom par leur ressemblance avec le visage et les membres déformés de ces enfants.

En 1937, un auteur allemand, LEONORE LIEBENAM, décrit un cas de « dysostose multiple » tout à fait apparenté à la maladie de GERTRUDE HUERLER, mais ce terme ne répond pas à l'ensemble des symptômes observés.

Enfin, en 1938, trois médecins français, J.-J. BINDSCHEDLER, J.-M. RODIER et Mme HEINTZ-BERTSCH, publient dans la *Revue Française de Pédiatrie* un article assez complet sur la « polydystrophie du type HUERLER » rendant ainsi hommage à celle qui eut le mérite de l'individualiser.

Au cours de cet exposé, nous parlerons donc tantôt de « gargoylisme », tantôt de « polydystrophie de HUERLER ». Si le premier de ces termes est plus expressif, le second n'en reste pas moins plus précis.

Il nous faut insister ici sur la rareté des cas publiés. Nous n'avons en effet rassemblé que 34 observations, et surtout en parcourant la littérature étrangère : anglaise, américaine et allemande.

Ce n'est qu'en 1938 que deux cas de la maladie furent reconnus en France et c'est la constatation de deux nouveaux cas isolés dans le service du Professeur R. DEBRÉ qui nous a amenée à faire cette étude.

Nous tenons à remercier particulièrement notre maître, le Professeur DEBRÉ qui nous a facilité l'observation de ces deux cas et nous a guidée dans l'exposé de notre thèse.

Nous exprimons aussi notre reconnaissance aux Docteurs M. LAMY et THIEFFRY pour les précieux avis qu'ils ont bien voulu nous donner.

Si la pathogénie et le traitement de la polydystrophie de HUERLER restent encore très obscurs et décevants, nous pensons cependant que cette étude pourra servir à fortifier un diagnostic souvent hésitant et à mettre en relief les grandes lignes des trop nombreuses dystrophies congénitales qui frappent les enfants de tous les pays.

PLAN

Nous consacrerons un premier chapitre à l'histoire de la polydystrophie de HUERLER et à nos deux observations personnelles. Toutes celles qui les ont précédées seront résumées en fin de thèse.

Dans un deuxième chapitre, nous ferons une analyse clinique détaillée de la maladie.

Nous verrons ensuite quels peuvent en être les variantes, les différentes formes cliniques, l'évolution et le pronostic.

Nous nous étendrons particulièrement dans le quatrième chapitre sur le diagnostic et ses difficultés.

Enfin, dans un cinquième chapitre, nous ferons un essai sur le mode de transmission, l'étiologie et la pathogénie de cette maladie, nous réservant en, dernier lieu un court chapitre de traitement.

CHAPITRE PREMIER

OBSERVATIONS ET HISTORIQUE

Voici d'abord les observations détaillées et illustrées des deux enfants, deux garçons, que nous avons pu étudier dans le service du Professeur DEBRÉ, au cours de la même année 1942. Quoique l'aspect de ces enfants soit caractéristique, nous verrons par la suite qu'ils ne présentent pas le syndrome de HUERLER absolument au complet.

Observation 1.

L'enfant Dominique P..., âgé de 10 ans, entre à l'Hôpital des Enfants Malades le 10 juillet 1942, pour aspect et comportement anormaux.

Né à terme en 1932, c'est le premier enfant d'une femme jeune. L'accouchement est normal et l'enfant apparaît normal à sa naissance. Il est nourri au sein pendant 3 mois. Jusqu'à l'âge de 15 mois, son entourage ne remarque que quelques troubles digestifs et de fréquentes rhinopharyngites. Mais à partir de 15 mois apparaît un retard tant intellectuel que morphologique et moteur : il ne marche qu'à 20 mois et ne parle qu'à 2 ans. Il commence à lire comme les autres enfants, mais bientôt il y a arrêt de tout progrès et encore actuellement il lit mal. Son intelligence est toute relative, sa mémoire très moyenne. A 5 ans, il est en retard d'environ 1 an sur les enfants de son âge. Dans l'ensemble, les troubles ont progressé

lentement ces dernières années tant au point de vue physique qu'intellectuel. Ce qui ne fut d'abord qu'un simple retard s'est transformé depuis deux ans en un arrêt et même une régression du développement intellectuel. Son affectivité semble conservée. Son comportement est celui d'un enfant assez joueur mais il se fatigue très vite et reste immobile pendant des heures. Son aspect physique est longtemps sans éveiller l'attention de sa mère. Pourtant des photographies de l'enfant à 1 an montrent déjà un facies bien particulier : bouffissure du visage, épatement du nez, lèvres épaisses, grandes oreilles, cou très court, gros ventre. Sa mère indique qu'il ne marche pas normalement ; il ne peut courir, se baisse difficilement et est obligé de s'agenouiller pour ramasser un objet à terre. Par ailleurs, il a bon appétit et ne présente aucun trouble digestif.

Il a été opéré des végétations à plusieurs reprises, ce qui ne l'empêche pas de ronfler la nuit, d'avoir une respiration bruyante et de fréquents rhumes. On note chez lui des antécédents de coqueluche, otite, angine, sinusite. Divers traitements consistant en application de rayons U.V., en injections de sulfar et absorption de produits glandulaires n'ont amené aucun changement dans son état.

Examen.

A l'examen de l'enfant, on est tout d'abord frappé par son aspect très particulier : la tête est volumineuse, allongée en hauteur tandis que le visage même est élargi dans sa moitié inférieure. Les joues sont bouffies, le menton épaissi, les lèvres épaisses et légèrement éversées. Le nez est aplati, épaté, les narines béantes réalisant un aspect en lorgnette. La base du nez est déprimée. Les yeux sont plutôt saillants. Les bosses frontales sont accentuées, les oreilles grandes et décollées. L'ensemble de ces caractères joint à un certain degré d'infiltration tégumentaire donne au visage de l'enfant un aspect négroïde.

La forme du corps est lourde et massive. Le cou très court fait paraître la tête rentrée dans les épaules. Les clavicules sont saillantes. Le thorax, court et aplati, contraste avec

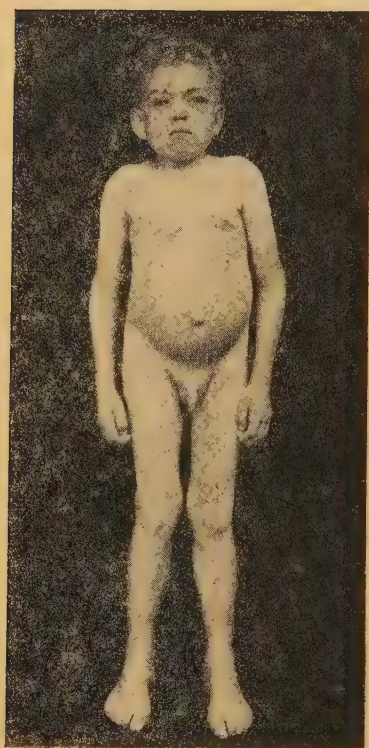


Fig. 1

Dominique P...



Fig. 2

Dominique P...

l'augmentation de volume de l'abdomen qui de profil est nettement saillant. L'ombilic est légèrement déplissé. Il n'y a au niveau de l'abdomen ni circulation collatérale, ni matité liquidienne, mais on constate l'existence d'une hépatomégalie et d'une splénomégalie nettes.

Il existe de plus une scoliose dorso-lombaire.



Fig. 3

Dominique P...

Les membres supérieurs présentent un caractère particulier du fait de la flexion permanente des doigts en griffe. Ils ne peuvent être que difficilement étendus. De plus, les mains sont larges et épaisses et il existe une limitation considérable des mouvements dans les articulations radio-carpiennes, les articulations du coude et de l'épaule. On note une sclérodémie nette au niveau des poignets et des mains (fig. 7).

Les membres inférieurs sont longs et grêles avec un cer-

tain degré de genu valgum. Les pieds sont courts, tassés et la voûte plantaire est plus accentuée que normalement. L'extrémité des pieds est élargie, épaissie ; les orteils sont déformés et également légèrement fléchis d'une façon permanente (fig. 8).

Comme aux membres supérieurs il y a limitation des mouvements articulaires mais d'une façon moins étendue. Il existe une pachydermie nette au niveau des cuisses.

L'examen des organes des sens révèle une surdité importante qui serait plus marquée en période de rhume.

La respiration de l'enfant est bruyante, à type de cornage, malgré de multiples interventions sur les végétations et les amygdales.

L'examen psychique met en évidence un gros retard intellectuel et rend compte des faits décrits par la mère.

L'examen des autres systèmes est normal.

La T.A. est de 12-7.

L'enfant reste hospitalisé dans le service jusqu'au 22 juillet et plusieurs examens complémentaires ont été pratiqués au cours de ce séjour.

Des examens radiographiques de tout le squelette n'ont montré aucune décalcification, aucune lésion osseuse en dehors de l'aspect curviligne des premiers métatarsiens et des dernières phalangettes des pieds et des mains. Les métacarpiens sont élargis. Les articulations sont absolument indemnes. Au niveau du crâne, on remarque une disjonction de la suture fronto-pariétale. L'aspect de la selle turcique est tout à fait normal. Les points d'ossification sont normaux pour l'âge de l'enfant. On retrouve sur un cliché de la colonne vertébrale la scoliose dorso-lombaire constatée cliniquement, mais elle ne s'accompagne d'aucune lésion vertébrale ou discale.

Une numération globulaire pratiquée le 10 juillet donne les résultats suivants : globules rouges 3.460.000 - hémoglobine 75 - valeur globulaire 1,08 - leucocytes 3.600 - poly neutro

74 - lymphocytes 8 - grands lymphocytes 10 - monocytes 8 - anisocytose et poikilocytose légères.

Plusieurs autres examens sont faits ce même jour :

Dans les urines, ni sucre, ni albumine, ni cystine.

Dans le sang : glycémie 1 gr. 19 - urée 0 gr. 20 - albumines totales 54 gr. 06 - sérine 32 gr. 67 - globuline 21 gr. 39 - lipides totaux 7 grs. - cholestérol 1 gr. 80 - phosphore 0 gr. 039 - activité phosphatasique 2,87 unités Bodansky - calcium 0 gr. 082 0/00.

Le 13 juillet, l'examen du spécialiste montre la persistance de moignons d'amygdales un peu infectés.

Le 20 juillet, examen otologique ; la surdité semble être une surdité de transmission. Le labyrinthe n'est pas excitable.

Examen oculaire: le fond d'œil est normal. Pas d'opacité cornéenne.

Par la ponction sternale, on a les résultats suivants : polynucléaires 19 - éosinophiles 1,5 - métamyélocytes 19 - myélocytes neutrophiles 28 - myélocytes éosinophiles 1,5 - lymphocytes 3 - grands lymphocytes 3,5 - monocytes 4 - plasmocytes 1 - hémocytoblastes 0,5 - normoblastes 18 - mitose 0,5 - mégacaryocytes 0,5.

Des orthodriagrammes du foie et de la rate donnent les dimensions suivantes : foie 12 cm., rate 13 cm. dans le sens vertical.

L'électrocardiogramme est normal.

Enfin, fait d'une grande importance, l'on a pu pratiquer une biopsie hépatique qui ne révèle aucune lésion histologique du foie et montre une absence de glycogène.

L'examen histologique du muscle et de la peau est normal.

Par la suite, l'état de l'enfant ne s'améliore guère. La scoliose s'aggrave, une infection du cavum semble persister à l'état chronique.

En avril 1943, il présente tour à tour deux broncho-pneumonies à 20 jours de distance qui mettent ses jours en danger. La dyspnée qu'elles provoquent est particulièrement inquié-

tante chez cet enfant qui présente vraisemblablement des malformations naso-pharyngées.

L'exophtalmie s'accroît.

Le foie fait hernie au niveau de l'éventration causée lors de la biopsie par l'hypotonie musculaire et la mauvaise qualité des tissus.

L'intelligence toujours en régression est celle d'un enfant de 5 ans.

Enfin, la surdité de plus en plus marquée rend précaire toute participation à la vie courante.

Observation 2.

Le jeune Bernard G... âgé de 7 ans, vient le 14 octobre 1942 à la consultation du Professeur DEBRÉ pour un arrêt du développement général. Ses parents se sont aperçus de plus que depuis 1 an 1/2 environ l'enfant entendait mal.

Les parents sont tout à fait bien portants, à part une légère surdité chez la mère. Il y a un frère de 3 ans qui commencerait à présenter le même aspect.

Jusqu'à l'âge de 5 ans, le développement de Bernard a été normal. Ce n'est que depuis cet âge qu'il a cessé de se développer.

Examen.

Dès l'inspection, on est frappé par l'aspect de l'enfant dont la taille (1 m. 035) est à peu près celle d'un enfant de 5 ans pour un poids (17 kg. 506) sensiblement de son âge.

La face est épaissie dans son ensemble avec ses grosses joues, ses bajoues même, ses grosses lèvres, son nez large et épaté, les narines béantes, ses maxillaires élargis et épaissis. La voûte palatine épaissie laisse difficilement voir le fond de la gorge. La langue n'est pas augmentée de volume. Les dents sont petites, espacées, appartenant encore à la première dentition.



Fig. 4
Bernard G...



Fig. 5
Bernard G...

La tête est volumineuse : à la palpation des os du crâne, on sent un sillon frontal et une disjonction fronto-pariétale surtout nette à droite.

Les cheveux sont un peu secs, les sourcils fournis.

La respiration est bruyante : l'enfant semble gêné au niveau de son rhino-pharynx.



Fig. 6
Bernard G...

Le cou est court, la tête rentrée dans les épaules. Le thorax est normal.

L'abdomen, augmenté de volume, présente une hernie ombilicale. De plus, la rate est grosse, débordant le rebord costal de deux travers de doigt. Le foie aussi déborde le rebord costal de trois travers de doigt. Son bord supérieur paraît légèrement abaissé.

Il n'existe aucune adénopathie.

La morphologie des mains est modifiée : elles sont larges, épaisses. Les doigts larges et courts aux phalanges très larges, ne peuvent être étendus complètement. Le petit doigt et l'auriculaire sont recourbés, concaves en dedans. La peau du dos de la main et du poignet est infiltrée, épaissie : elle se laisse plisser en formant des plis épais. Les mouvements sont limités aux membres supérieurs : l'élévation du bras sans rotation de l'épaule n'est possible que suivant un angle de 60°, au delà, l'omoplate est entraînée. La flexion de l'avant-bras sur le bras est limitée, l'hyperextension impossible. Il persiste au repos une certaine angulation entre le bras et l'avant-bras. La supination est limitée, alors que la pronation est à peu près normale. Les mouvements du poignet, sont également limités, surtout la flexion.

Les membres inférieurs par contre sont à peine touchés : les pieds sont normaux, il n'existe qu'un très léger degré de genu valgum et l'enfant marche sans difficulté.

A l'auscultation du cœur, on entend un souffle systolique intense et rude qui siège dans toute l'aire précordiale et présente un maximum un peu en dedans de la pointe. Ce souffle est également perçu dans la région inter-scapulo-vertébrale. La pointe du cœur bat dans le 5^e espace.

L'examen des autres systèmes est normal. Tous les réflexes sont normaux. Il n'existe pas d'opacité cornéenne.

Le comportement psychique est celui d'un enfant de 5 ans. L'enfant se laisse examiner avec complaisance ; il paraît de caractère doux et comprend très bien les ordres qu'on lui donne ou les questions simples qu'on lui pose. Il parle peu.

De l'examen radiologique pratiqué par le Docteur MIGNON, il ressort que les radios des membres et du thorax ne présentent pas d'anomalie importante de la forme, de la structure ou de l'ossification. Il n'y a aucun retard dans l'apparition des points épiphysaires. Les os longs apparaissent seulement un peu massifs, ayant moins d'élégance dans le dessin des diaphyses, surtout au niveau des métacarpiens et des pha-

langes. On observe une flexion permanente des phalangettes sur les phalangines. Il n'existe aucune lésion ostéo-articulaire du coude ou de l'épaule. Le crâne est volumineux, sans épaissement des os du crâne, mais présente une disjonction très nette de la suture fronto-pariétale au niveau du vertex. On voit quelques impressions digitales peu accentuées dans les régions frontales. La selle turcique paraît agrandie dans son diamètre antéro-postérieur. L'aspect radiologique thoracopulmonaire est sensiblement normal. Le thorax est court, les côtes un peu larges. Le cœur est étalé, mais sa forme et ses dimensions sont normales.

Des orthodiagrammes du foie et de la rate ont donné les résultats suivants : le foie est augmenté de volume, son bord inférieur dépasse le bord supérieur de l'os iliaque. Il mesure 13 cm. sur la ligne mamelonnaire et en décubitus dorsal.

La rate est également augmentée de volume, débordant largement les fausses côtes. Elle est de forme régulière et mesure 12 cm. sur son axe vertical.

L'électrocardiogramme est normal.

Des examens complémentaires ont été pratiqués :

Le B.W. et le Kahn sont négatifs.

Une numération sanguine montre : globules rouges 4.580.000 - globules blancs 5.800 - hémoglobine 75 - valeur globulaire 0,81 - polynucléaires neutrophiles 48 - polynucléaires éosinophiles 3 - lymphocytes 25 - grands lymphocytes 21 - monocytes 3.

Dans le sang : urée 0 gr. 35 - cholestérol 2 gr. 14 - lipides 7 gr. - albumines 73 gr. 89 - sérines 52 gr. 07 - globulines 21 gr. 82.

L'enfant est revu le 21 janvier 1943 : ses parents constatent une légère amélioration : il entend mieux, a reçu la croix à l'école. Mais l'aspect est inchangé et la limitation des mouvements toujours la même. La respiration reste bruyante et pourtant l'enfant a été opéré des végétations et des amygdales.

HISTORIQUE

Toutes les observations dont nous allons parler maintenant sont résumées par ordre chronologique à la fin de cet ouvrage.

Nous ne retiendrons pas ici une observation de l'Allemand BERKHAN datant de 1907. Le cas de scapho-céphalie qu'il décrit chez un enfant de 3 ans est en effet trop peu caractéristique pour que nous nous y arrêtions.

Nous mentionnerons par contre les deux observations exposées par CH. HUNTER devant la Royal Society of Medicine, en 1917. Il s'agit de deux frères dont l'aspect et le comportement très spéciaux avaient intrigué le médecin anglais au point de lui suggérer une communication, mais celle-ci ne comporte qu'une simple description des faits sans conclusion formelle.

C'est donc à GERTRUDE HUERLER que revient le mérite d'avoir la première groupé l'ensemble de ces symptômes pour en faire un nouveau type clinique qui ne pouvait s'identifier à aucun autre. Sa publication, qui date de 1919, comprend également deux observations.

En 1920, son maître, le Professeur PFAUNDLER, commente à nouveau ces deux cas.

Puis, sous le titre d' « oxycéphalie et acrocéphalie accompagnées d'autres malformations congénitales », les médecins anglais R.-C. JEWESBURY et J.-C. SPENCE décrivent en 1921 deux cas qui, malgré la moins frappante similitude des photos, rentrent certainement dans le cadre de la polydystrophie de HUERLER.

Après eux, en 1925, les Américains M.-C. PUTNAM et K.-F. PELKAN DE BOSTON publient un cas de « scapho-

céphalie avec malformations du squelette et des autres tissus ».

A leur suite, en 1931, deux autres médecins américains, HELMHOLZ et HARRINGTON, consacrent un long article à un « syndrome caractérisé par une opacification congénitale des cornées et d'autres anomalies » et illustré par quatre observations dont celles d'un frère et d'une sœur.

En 1933, les Allemands BINSWANGER et ULLRICH proposent les observations de deux garçons présentant des dysostoses multiples sur lesquelles ils discutent longuement sans pouvoir conclure formellement.

Nous en arrivons à l'observation de deux frères, publiée en 1934 par les médecins américains D.-B. DAVIS et F.-P. CURRIER, et interprétée par eux comme des exemples de maladie de MORQUIO. Nous verrons plus loin les caractéristiques de cette maladie. Mais, étant donné la frappante ressemblance photographique de ces enfants avec nos cas, nous avons cru bon de les ranger dans le cadre de la polydystrophie de HUERLER à laquelle l'ensemble des symptômes qu'ils présentent les apparente bien mieux.

En cette même année 1934, R.-W.-B. ELLIS, dans les « Proceedings of the Royal Society of Medicine », publie le cas d'un garçon de 3 ans qui ressemble étrangement à nos cas de Paris. Il intitule son article : « Hépatosplénomégalie avec déficit mental et altérations osseuses ».

Comme nous l'avons vu tout au début, le terme de « gargoylism » fut créé en 1936 par les auteurs anglais, R.-W.-B. ELLIS, W. SHELDON et N.-B. CAPON, pour réunir sept observations dont trois d'entre elles avaient déjà été publiées en 1934 respectivement par : E.-A. COCKAYNE, sous le titre de « Hépatosplénomégalie associée à un déficit mental et des altérations osseuses », même titre que celui adopté par ELLIS en 1934 ; par J.-F. POYNTON, R.-C. LIGHTWOOD et R.-W.-B. ELLIS,

toujours sous le même titre ; enfin par W. SHELDON, sous ce nom : « Une forme de gigantisme avec splénomégalie ». Dans cet article décisif, les auteurs posent nettement les principaux traits du gargoylisme.

C'est encore en 1936 que E.-A. COCKAYNE publie, sous le nom de : « Gargoylisme (chondro-ostéo-dystrophie, hépatosplénomégalie, surdité) », les cas de deux frères atteints d'une forme légère de la maladie.

Et R.-W.-B. ELLIS communique, cette même année, l'observation d'un garçon de 21 mois, intitulée « Gargoylisme, chondro-ostéo-dystrophie, opacités cornéennes, hépatosplénomégalie et déficience mentale ».

En 1937, une doctoresse allemande, LEONORE LIEBENAM, revient à la dysostose multiple, dont BINSWANGER et ULLRICH avaient déjà parlé, et ceci à propos du cas d'une jumelle de 13 ans.

Cette même année, trois auteurs anglais, N.-R. ASHBY, R.-M. STEWART et J.-H. WATKIN, citent, au cours d'une étude pathogénique de la polydystrophie de HUERLER, le cas d'une sœur aînée d'une malade vue auparavant par ELLIS, SHELDON et CAPON en 1936. Ils présentent dans cette étude les deux autopsies qu'ils ont pu réaliser et en tirent des conclusions pathogéniques d'un haut intérêt que nous discuterons plus loin.

En 1938, nous trouvons dans la *Revue Française de Pédiatrie* un intéressant article de J.-J. BINDSCHIEDLER, J.-M. RODIER et Mme HEINTZ-BERTSCH, intitulé « La polydystrophie du type HUERLER » et auquel nous avons déjà fait allusion plus haut. Il y est décrit les cas d'un frère et d'une sœur.

A peu près à la même époque, en Angleterre, R.-W.-B. ELLIS parle rapidement d'une petite fille de 20 mois, atteinte à coup sûr de gargoylisme.

Enfin, tout récemment, en 1940, M.-L. JACOBI et P.-J. WAARDENBURG, d'ARNHEM, publient dans la *Revue de*

Pédiatrie Néerlandaise « un cas de dysostose multiple de HUERLER, gargoylisme ».

Au total, nous réunissons trente-quatre observations de gargoylisme qui, sans présenter tous les caractères de la maladie, sont cependant typiques. Il est certain qu'une quantité de formes frustes méconnues pourraient venir grossir ce chiffre.

CHAPITRE II

ANALYSE CLINIQUE

A. — L'ASPECT GÉNÉRAL

Il est intéressant de constater que ces enfants se ressemblent tous, qu'ils présentent tous un air de famille si l'on peut dire et c'est cet aspect que nous voulons essayer de décrire ici.

Le visage surtout est bien particulier avec son ossature épaisse et massive, ses traits lourds et grossiers ; le nez est le plus souvent large et aplati, les narines béantes, la base du nez déprimée. La bouche aux lèvres épaisses et éversées contient une langue plus charnue que normalement et de petites dents espacées, implantées dans de grandes alvéoles.

D'épais sourcils, se rejoignant parfois sur la ligne médiane, contrastent avec des cheveux plus rares, fins et soyeux.

Le front, souvent très saillant, contribue avec la dépression de la racine du nez à donner au visage un profil concave. Les joues sont rondes et pleines et retombent parfois en bajoues de chaque côté du visage.

On comprend que l'ensemble de ces traits donne à l'enfant un aspect un peu répulsif, qui l'a fait compa-

rer à une gargouille, et qui est encore accentué par un regard terne et inexpressif.

Mais il n'y a pas que le visage qui doive faire reconnaître ces enfants : leur silhouette générale est courte et massive. Trop petits pour leur âge, ils ont, au contraire, un poids qui excède la normale.

Le cou est court et épais ; il s'ensuit que la tête paraît rentrée dans les épaules. Le thorax est de dimensions normales alors que l'abdomen est volumineux.

Quant aux membres, ils présentent des déformations symétriques et constantes, dont la plus frappante au premier coup d'œil est la flexion permanente des doigts.

Nous allons maintenant analyser dans le détail chacune des déformations que peuvent présenter ces malades en insistant sur le fait qu'elles sont rarement toutes rassemblées chez le même enfant. Chemin faisant, nous indiquerons leur degré d'importance et de fréquence.

B. — LES ALTÉRATIONS OSSEUSES

1. — *Le crâne.*

Le crâne revêt les déformations les plus diverses : scaphocéphalie, oxycéphalie, acrocéphalie et brachycéphalie se voient tour à tour, mais la scaphocéphalie et la brachycéphalie avec proéminence de la région frontale sont les déformations les plus fréquentes.

Certaines malformations plus rares sont également rencontrées telles que : saillies des rebords sus-orbitaires, saillies des os temporaux ou pariétaux, diverses irrégularités crâniennes consistant en exostoses ou en dépressions, en particulier le long des sutures ou des fontanelles. Lorsqu'il existe des gouttières osseuses,

elles contiennent souvent des veines superficielles, facilement visibles et qui forment chez certains enfants de véritables réseaux.

Les sutures et les fontanelles présentent des aspects différents suivant l'âge de l'enfant. Chez les enfants les plus jeunes, la fontanelle antérieure reste longtemps largement béante, et le doigt qui palpe peut alors apprécier la forte épaisseur des os qui la bordent. Chez d'autres, les sutures sont particulièrement épaissies ou bien encore disjointes comme dans notre observation n° 2 au niveau des sutures fronto-pariétales. Les sutures lambdoides peuvent présenter aussi des inégalités et des élevures.

Les os maxillaires sont presque toujours massifs et les arcades alvéolaires sont plus développées que ne le voudrait l'âge de l'enfant.

Dans les comptes-rendus radiologiques, l'aspect de la selle turcique est assez variable : sur les 23 cas où il a été noté, nous en relevons 5 où il est absolument normal. Dans tous les autres, la selle turcique est, soit plus allongée dans le sens antéro-postérieur, soit plus élargie, mais, dans aucun cas, il n'a été signalé d'érosions des apophyses clinoides ou de l'os avoisinant, comme l'on en voit dans les tumeurs hypophysaires. Il semble que les altérations de forme de la selle turcique soient dues aux malformations des os de la base du crâne, mais nous reviendrons plus loin sur ce point.

L'aspect radiologique de la voûte crânienne ne présente guère de particularités intéressantes ; dans quelques cas, les sillons des vaisseaux sont plus marqués que normalement dans la région frontale, et, dans cette même région, l'on a signalé quelques impressions digitiformes. De plus, l'ensemble de la voûte est en général plus dense et plus épais et c'est sur cet épaississement généralisé des os du crâne que nous insisterons pour finir.

2. — *Les vertèbres.*

Dans presque tous les cas, le malade atteint de polydystrophie de HUERLER présente une cyphose lombaire ou dorso-lombaire rarement associée à une scoliose.

Elle constitue souvent le premier symptôme de la maladie et l'on a appliqué parfois un corset ou un plâtre à l'enfant avant qu'aucun traitement général ait été institué.

A la radio, les corps vertébraux ont un aspect assez particulier. Il s'agit le plus souvent d'anomalies de la deuxième vertèbre dorsale ou des première et deuxième vertèbres lombaires. Elles sont aplaties, coincées en arrière par les vertèbres normales qui les encadrent. Elles sont surtout irrégulières, en forme de coin, ou se prolongent en avant par une sorte de crochet qui occupe la moitié inférieure de la face antérieure.

Mais ces lésions ne sont ni constantes ni caractéristiques et pourraient être imputées à une tout autre maladie.

Dans deux cas au moins, la colonne vertébrale est normale sans compter ceux où il n'est pas fait mention de son état.

D'autres fois, elle est droite, les courbures normales n'existant plus.

Dans un cas, il existe une scoliose dorso-lombaire isolée à double courbure ; dans un autre, une lordose de la même région.

3. — *Le thorax.*

Quant au thorax, il est généralement court et trapu, mais ne présente aucune déformation spéciale.

Les côtes sont un peu élargies surtout à leur extrémité antérieure, mais sans autres anomalies à moins de rachitisme associé.

Les très légères déformations du thorax en entonnoir ou en carène qui ont été signalées sont plutôt dues à l'énorme distension abdominale que nous décrirons bientôt. De même, les clavicules sont normales ou un peu épaissies.

4. — *Les membres.*

Nous avons déjà vu que la déformation des membres la plus caractéristique est la flexion permanente des doigts en griffe qui ne manque jamais. Elle est due au fait que les phalanges terminales sont contracturées en flexion sur les phalanges moyennes et ne peuvent être étendues complètement, même passivement.

Cette limitation des mouvements n'est pas localisée aux doigts et peut atteindre à un degré variable les autres articulations des membres. Celles du membre supérieur : main, poignet, coude, épaule, sont les plus fréquemment atteintes, les hanches, genoux, chevilles et doigts de pied n'étant que rarement touchés.

En général, les mouvements d'extension sont plus limités que les mouvements de flexion et la supination plus que la pronation.

On peut affirmer en tous cas que, quelle que soit son étendue et sa localisation, cette limitation des mouvements des membres est constante et qu'en d'autres régions du corps, il n'en existe pas d'analogue.

Elle rend la démarche souvent raide et maladroite et la course impossible, d'autant plus qu'elle s'associe parfois à du genu varum ou valgum (7 observations) ou à une coxa valga bilatérale (3 observations). Des pieds varus équins et des pieds plats ont été également signalés.

D'autre part, les extrémités des membres sont courtes et épaisses surtout aux membres supérieurs. C'est ainsi que les mains et les doigts sont larges, trapus,



Fig. 7
Dominique P... (Observation I)



Fig. 8
Dominique P... (Observation I)



Fig. 9

Radiographie des mains et des poignets
Métacarpiens élargis. Points d'ossification normaux.

épaissis. L'annulaire et l'auriculaire sont presque toujours incurvés en dedans, vers le bord radial. Ce même aspect se retrouve à la radio, les métacarpiens et phalanges étant plus épais et plus courts que normalement.

Les extrémités inférieures peuvent être également plus larges et tassées, mais toujours à un degré moindre.

L'aspect radiologique des métaphyses et des diaphyses des os longs est souvent normal, ou bien il est un peu plus massif, un peu moins élégant dans le dessin des contours.

Enfin, les lésions radiologiques des épiphyses et des surfaces articulaires sont toujours minimales, sinon inexistantes ; elles sont en tous cas disproportionnées avec l'importance de la limitation. Tout au plus, peut-on constater un léger effacement des cavités glénoides et cotyloïdes, un léger aplatissement ou une certaine irrégularité des têtes humérales et fémorales.

Ainsi, au total, la limitation des mouvements des membres est la lésion prédominante et constante. Elle est toujours exactement symétrique, comme les autres déformations des membres quelles qu'elles soient. On note de plus un épaississement de certains os, plus constant au niveau des mains et des doigts. Jamais on n'observe de décalcification, ni de lésions épiphysaires comparables à celles de l'ostéochondropathie multiple. L'apparition des points d'ossification est rarement retardée.

C. — LA DENTITION. — L'EXAMEN DE LA BOUCHE

L'évolution des dents est retardée : la première dentition persiste souvent à un âge avancé. Les dents sont en général petites, pointues, espacées, irrégulièrement

implantées dans des espaces alvéolaires épais et larges.

La voûte palatine affecte des formes variées. Parfois abrupte sans être ogivale, elle peut être aussi épaissie et basse, laissant difficilement voir le fond de la gorge.

La langue est épaisse et charnue. Dans une seule de nos observations, les papilles étaient visibles et la langue fissurée.

D. — L'ABDOMEN

Un des caractères les plus constants du gargoylisme est la distension abdominale qui atteint parfois des proportions considérables et qui est favorisée par la faiblesse de la musculature et la déficience de la paroi. C'est cette hypotonie musculaire qui fait que le jeune enfant a de la peine à se tenir assis ou debout.

C'est elle encore qui engendre les hernies presque constantes dans tous nos cas, hernie ombilicale le plus souvent, inguinale bilatérale parfois (2 observations), ou bien association d'une hernie ombilicale avec une double hernie inguinale (2 observations). Une hydrocèle bilatérale associée à une hernie ombilicale a été signalée dans un cas.

Mais ce volumineux abdomen ne porte pas la moindre trace de circulation veineuse collatérale et il n'existe aucun épanchement liquidien.

Le foie et la rate, par contre, sont presque constamment hypertrophiés, sans que cette hypertrophie soit proportionnelle à la distension abdominale. Ils sont augmentés de volume dans des limites variables qui oscillent en moyenne entre deux et quatre travers de doigt au-dessous du rebord costal. Ils sont toujours fermes et lisses. Des orthodiagrammes ont pu être pratiqués pour nos deux cas de Paris : chez B. G. le foie mesurait 13 centimètres sur la ligne mamelon-

naire en décubitus dorsal et la rate 12 centimètres sur son axe vertical ; on retrouve des chiffres analogues chez D. P. Il est rare qu'un seul des deux organes soit hypertrophié ; encore plus rare qu'aucun deux ne le soit. Dans certaines observations, où leur état est passé sous silence, le seul aspect photographique des enfants ferait présumer de leur altération. GERTRUDE HUERLER dit bien dans son observation n° 1 que le météorisme abdominal était tel qu'il rendait toute palpation impossible.

Et pourtant, dans deux cas, le cas 2 de JEWESBURY et SPENCE, plus tard, suivi par ASHBY, STEWART et WATKIN et le cas 2 de ces mêmes derniers auteurs, il faut bien admettre, d'après l'autopsie, que le foie et la rate n'étaient pas hypertrophiés ; ce ne sont là que des exceptions : l'hépatomégalie et la splénomégalie restent parmi les symptômes cardinaux de la polydystrophie de HUERLER.

E. — LES YEUX

Nous ne ferons qu'énumérer rapidement certaines particularités telles que la largeur des espaces interorbitaires, encore accentuée par la dépression de la base du nez, la saillie fréquente des globes oculaires, pour insister surtout sur un caractère presque constamment observé : l'opacification cornéenne bilatérale.

Cette opacification, visible à l'œil nu, voile le regard de l'enfant, lui donne une expression terne, un peu simiesque. Certains auteurs ont voulu voir en elle un symptôme indispensable de la maladie de HUERLER et pourtant elle manque dans six des observations qui, par ailleurs, sont bien typiques du syndrome.

Elle attire très tôt l'attention, mais sans provoquer d'inquiétude de la part des parents.

Elle affecte une intensité variable suivant les cas. C'est un trouble diffus aux limites effacées ce qui fait que l'on ne peut distinguer la cornée de la pupille ou de l'iris.

Elle ne s'accompagne, par ailleurs, d'aucun signe d'inflammation externe, et les conjonctives sont parfaitement claires.

A l'examen du spécialiste, la réponse est toujours la même : les cornées sont tachées d'une façon diffuse par la fluorescéine, il s'agit d'un trouble diffus siégeant en plein parenchyme dans les couches profondes sous-épithéliales. Le fond d'œil, quand il peut être vu, apparaît toujours normal, sans pâleur du disque, sans vaisseaux anormalement visibles.

Un certain degré d'atrophie optique avait été constaté dans le cas 1 de DAVIS et CURRIER, mais, dans ce cas précisément, il n'y avait pas d'opacités cornéennes, et il s'agissait sans doute d'une névrite optique surajoutée.

Tout le reste de l'examen est normal ; le tonus oculaire est normal : dans un cas de BINDSCHEDLER, une tentative de régularisation du tonus par intervention décompressive n'a modifié en aucune façon le trouble de la cornée.

De même les réflexes cornéens et pupillaires sont normaux ainsi que les mouvements oculaires, quoiqu'une parésie du droit externe ait été signalée ainsi que de rares cas de strabisme.

Il est remarquable que la perception des objets et de la lumière reste longtemps intacte ou très peu diminuée, sauf à un âge relativement avancé (19 ans dans un cas de JEWESBURY et SPENCE) où l'acuité visuelle diminue beaucoup.

GERTRUDE HUERLER signale l'existence d'un gérontoxon chez son cas 1, mais cette association ne s'est pas retrouvée dans la suite des observations.

Au total, le trouble oculaire essentiel reste l'opacité cornéenne diffuse bilatérale vraisemblablement de nature congénitale, et sur la pathogénie de laquelle nous dirons un mot plus loin.

F. — LE DÉVELOPPEMENT CORPOREL ET MENTAL

Quel que soit l'âge de l'enfant, son développement corporel et mental est toujours retardé et cette constatation est particulièrement importante pour différencier la polydystrophie de HUERLER des autres entités morbides familiales.

Cette déficience affecte tous les degrés : du léger retard psycho-moteur à l'idiotie presque complète, quoique celle-ci soit rare.

Mais surtout, le développement psychique peut régresser et c'est ainsi que dans un cas décrit par JEWESBURY et SPENCE, l'enfant, qui, à 5 ans et demi, conservait une intelligence relative et le contrôle de ses sphincters, avait, 15 ans plus tard, sombré dans l'idiotie la plus complète. De même, la mère du petit Dominique P... (observation 1) signalait chez son enfant, au moment où nous l'avons examiné, une régression intellectuelle avec perte de mémoire datant de quelques mois.

A l'opposé, des progrès sont parfois notés à mesure que l'enfant avance en âge, mais ils sont toujours peu importants.

Dans presque toutes les observations, on retrouve que l'enfant a manifesté un retard variable pour se tenir assis, pour marcher, pour parler. Ainsi le malade n° 1 de GERTRUDE HUERLER ne s'assied qu'à 1 an, ne marche qu'à 26 mois, ne dit ses premiers mots qu'à 2 ans, et l'on pourrait multiplier de tels exemples.

Alors que le poids de ces enfants excède le plus souvent la normale et cela depuis la naissance, ils sont

tous, par contre, de taille plus petite que des enfants normaux de même âge ; à ce propos, la photographie en pied des deux jumelles de LEONORE LIEBENAM est bien significative : l'une, la normale, a la taille d'un enfant de 13 ans, alors que la malade ne paraît avoir que 6 ou 7 ans et ne mesure que 1 m. 11. Ce nanisme est parfois encore plus prononcé, tel le cas de cette malade n° 1 de ELLIS, SHELDON et CAPON, âgée de 18 ans et qui a la taille d'un enfant de 3 ans. Il existe de plus chez elle de l'infantilisme puisque les organes génitaux et les seins ne sont pas développés et qu'il n'est pas apparu de règles ; elle n'a que quelques poils pubiens et pas de poils axillaires.

D'autre part, le malade n'apprend à être propre que fort tard et nous constatons que des enfants de 3 ans et demi, 4 ans et demi et même 7 ans se souillent encore.

Au point de vue du comportement psychique, ce sont en général des enfants dociles et aimables, calmes, affectueux même (observations 1 et 2). Ils peuvent sembler comprendre une quantité limitée de faits et exécutent des ordres simples, même donnés par gestes. Ceux qui ne peuvent parler arrivent à s'exprimer par grognements et gestes.

Dans certains cas, un très léger retard mental peut faire croire à un psychisme normal (cas de DAVIS et CURRIER), mais il suffit d'une observation attentive pour déceler un trouble psychique qui paraît constant.

Ce manque de développement corporel et mental est souvent le seul symptôme qui attire l'attention des parents. C'est en tous cas celui qui les inquiète le plus et les amène à consulter.

Plus accessoirement

G. — LA PEAU ET LES PHANÈRES

La peau et les phanères peuvent présenter quelques particularités.

C'est ainsi qu'un certain degré de *cutis laxa* au niveau de la poitrine et du dos a été signalé par GERTRUDE HUERLER dans ses deux observations, également par PUTNAM et PELKAN.

A l'opposé, la sclérodermie et la pachydermie ont été observées au niveau des mains, des membres inférieurs et même du visage dans les quatre observations françaises. Le dos de la main et du poignet peut former des plis épais en hyperextension, comme nous l'avons vu dans l'observation du petit B.G.

L'existence d'un *lanugo dorsal* ou même largement étendu sur tout le tronc est notée par les Allemandes G. HUERLER et L. LIEBEMAN, et par PUTNAM et PELKAN.

Souvent aussi, l'enfant présente de l'hypertrichose sous forme d'un fin duvet sur la lèvre supérieure, le front, les oreilles, le dos ou les membres (GERTRUDE HUERLER, PUTNAM, BINDSCHEDLER, ELLIS 1938).

Les cheveux sont en général fins et soyeux, brillants, peu fournis, sauf dans de rares cas (HUNTER, HUERLER, ELLIS 1934, COCKAYNE, SHELDON) où ils sont dits plus rudes, secs et cassants que la normale.

Les sourcils, par contre, sont toujours épais, rudes, très fournis, foncés, même quand les cheveux sont clairs. Ils débordent le plus souvent sur la base du nez et se rejoignent sur la ligne médiane.

Les ongles sont incurvés en verre de montre dans trois cas (HUERLER, BINSWANGER, JACOBI et WAARDENBURG), mais l'on ne peut accorder à cette incurvation la valeur d'un symptôme.

H. — LES OREILLES ET L'OUÏE

Les oreilles sont bien développées, presque toujours implantées bas sur la tête, avec des lobules plutôt massifs.

Les troubles de l'ouïe ne sont pas constants quoi-
qu'ils nous aient paru au premier abord constituer
un symptôme important de la maladie, puisque nous
les avons observés dans nos deux cas de Paris. Par la
suite, nous ne les avons relevés en effet que dans sept
cas de la littérature étrangère (cas 1 et 2 de HUNTER,
cas 1 de GERTRUDE HUERLER, cas 1 de HELMHOLZ et
HARRINGTON, cas 1 de BINSWANGER et ULLRICH, cas 1
et 2 de COCKAYNE, 1936).

Ils consistent en une surdité de degré variable chez
chacun de ces enfants. D'après l'examen du spécia-
liste, il semble qu'il s'agisse d'une surdité de trans-
mission par non excitabilité du labyrinthe et peut-être
en rapport avec une malformation des os de la base
du crâne.

I. — LE RHINO-PHARYNX

Il est curieux de constater que la respiration est
souvent bruyante, que l'enfant ronfle la nuit, et que
cette caractéristique persiste malgré des interventions
répétées sur les végétations et les amygdales qui sem-
blaient devoir la faire disparaître ou tout au moins
l'atténuer.

Il faut sans doute là aussi attribuer ce cornage à
des lésions malformatives du cavum qui explique-
raient de même l'aspect particulièrement déprimé de la
racine du nez. Ces malformations faciliteraient l'in-
fection de cette région, d'où les rhinites et rhumes fré-
quents signalés dans presque toutes les observations.

Cette tendance à l'infection des voies respiratoires peut même prendre un aspect plus grave et il n'est pas rare de voir des bronchites et des broncho-pneumonies sévères, même mortelles, survenir au cours de l'évolution.

J. — LE SYSTÈME NERVEUX

A part les troubles psychiques et de fines lésions histologiques cérébrales sur lesquelles nous aurons l'occasion de revenir plus loin, l'examen du système nerveux reste absolument négatif : les réflexes sont normaux, il n'existe aucune paralysie ni aucun trouble de la sensibilité.

K. — LE CŒUR ET LES VAISSEAUX

L'association d'une malformation cardiaque est absolument exceptionnelle.

Chez le petit Bernard G. (cas 2 de Paris), nous avons entendu un souffle systolique siégeant dans toute l'aire précordiale, se percevant également dans la région inter-scapulo-vertébrale, mais l'on ne peut affirmer qu'il s'agisse là d'un souffle congénital. Un orthodiagramme a été pratiqué et a montré un organe un peu gros et étalé. Quant à l'électrocardiogramme, il était absolument normal.

De ce cas nous pouvons rapprocher le cas 1 de CH. HUNTER, chez lequel l'existence d'un souffle diastolique et d'un souffle systolique n'entraînait aucune gêne fonctionnelle.

D'autre part, la malade de ASHBY, STEWART et WATKIN est morte à 9 ans des suites d'un rétrécissement mitral congénital retrouvé à l'autopsie.

Mais ces cas restent exceptionnels et, dans l'ensem-

ble des observations, l'examen du cœur ne révèle aucune lésion.

De même, la tension artérielle est toujours normale.

L. — LES INVESTIGATIONS BIOCHIMIQUES

Quantité d'examens de laboratoire ont été pratiqués : en particulier, le Bordet-Wassermann sanguin, l'examen cyto-bactériologique du liquide céphalo-rachidien, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, la numération sanguine, les dosages de calcium, de phosphore, d'urée, de protéines, de cholestérol, de lipides, dans le sang, l'épreuve au lévulose, les dosages de sucre et d'albumine dans les urines, etc...

Nous ne rapporterons ici aucun chiffre, car les résultats sont constamment normaux. Seuls, BINDSCHIEDLER, RODIER et Mme HEINTZ-BERTSCH ont eu l'idée de doser la teneur des urines en hormones ante-hypophysaires et l'ont trouvée sensiblement inférieure à la normale. Nous verrons plus loin quelle interprétation nous pouvons en donner. Nous verrons également à propos de la pathogénie, les résultats des quelques examens biopsiques qui ont pu être faits.

Ainsi, en résumé de l'analyse clinique précédente
traits lourds et grossiers,
crâne volumineux et front saillant,
cyphose dorso-lombaire,
limitation des mouvements articulaires,
déformations des mains et des doigts,
abdomen saillant avec hépatomégalie et splénomégalie,

opacités cornéennes bilatérales et
retard du développement psycho-moteur
constituent les symptômes essentiels du gargoylisme.

*
**

Voyons maintenant si les antécédents, l'âge, le sexe, l'état de santé des parents, ont une influence quelconque sur l'éclosion et l'évolution de la maladie.

Ce sont, pour la plupart, des enfants nés à terme au cours d'un accouchement normal ; la modalité de l'accouchement et de la présentation ne joue aucun rôle.

Les troubles peuvent exister dès la naissance ; il s'agit donc d'une maladie congénitale, mais le plus souvent, ils n'apparaissent pas tout de suite et les premiers symptômes se groupent de façon variée.

Les âges de nos malades oscillent entre 3 semaines et 18 ans ; en moyenne, ce sont de jeunes enfants, de 1 à 5 ans.

D'après nos observations, les altérations osseuses, les déformations crâniennes, le retard psycho-moteur, les opacités cornéennes sont les traits de la maladie qui attirent le plus tôt l'attention des parents et le plus souvent dans le courant de la première ou de la deuxième année.

Nous ne relevons pas d'affinité particulière de la maladie pour un sexe donné ; le nombre des garçons (21) prédomine cependant légèrement sur celui des filles (13). Il s'agit sans doute là d'une simple coïncidence.

D'autre part, l'âge et l'état de santé des parents ne paraissent avoir aucune influence. Dans tous les cas, les parents sont bien portants et d'aspect absolument normal.



C'est indifféremment le premier enfant de la famille ou non qui est atteint.

Les antécédents familiaux sont, dans l'ensemble, bien pauvres en malformations du même genre : tout au plus, sur nos 34 cas, relevons-nous :

— un aspect semblable chez un cousin germain du côté paternel dans le cas 2 de JEWESBURY et SPENCE ;

— des antécédents plus ou moins nets chez deux oncles maternels, dont l'un avait une « grosse tête », et chez une grand'mère maternelle qui présentait une « cyphose marquée », dans les cas 1 et 2 de HELMHOLZ et HARRINGTON.

Dans tous les autres cas, il est généralement spécifié que l'interrogatoire le plus attentif n'a pu mettre en évidence aucune tare ou malformation analogue chez les ascendants.

Par contre, il n'est pas rare que plusieurs sujets soient atteints dans une même fratrie et, sur nos 34 malades, nous comptons 6 groupes de frères et sœurs (cas 1 et 2 de C. HUNTER, cas 1 et 2 de HELMHOLZ et HARRINGTON, cas 1 et 2 de COCKAYNE 1936, cas 1 et 2 de DAVIS et CURRIER, cas 1 de ELLIS, SHELDON et CAPON et cas 1 de ASHBY, STEWART et WATKIN, cas 1 et 2 de BINDSCHEDLER, RODIER et Mme HEINTZ-BERTSCH). De plus, les deux frères de DAVIS et CURRIER avaient une sœur atteinte de la même maladie et qui mourut à 14 ans.

Nous ne retrouvons que deux cas de consanguinité chez les parents, et ce n'est pas faute d'information car l'absence ou la présence de ce caractère est régulièrement signalée. Dans l'un (cas 1 de BINSWANGER et ULLRICH), il ne s'agit pas d'une alliance très proche : l'arrière grand'mère maternelle et le grand-père paternel de l'enfant étaient frère et sœur. Dans l'autre, les parents de l'enfant étaient cousins germains (cas de JACOBI et WAARDENBURG).

Nous rappelons enfin, à propos de l'observation de

L. LIEBENAM, que l'une des jumelles seule est atteinte de gargoylisme ; il est vrai que le caractère di ou monozygotique de cette gémellité n'est pas précisé.

Tels sont les faits : nous en tirerons quelques conclusions en parlant plus loin de la pathogénie de la polydystrophie de HUERLER.

CHAPITRE III

FORMES CLINIQUES ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

FORMES CLINIQUES

Nous avons vu que dans certains cas le syndrome clinique de la polydystrophie de HUERLER n'est pas absolument au complet, ce qui se comprend aisément étant donné la multiplicité des organes atteints et l'on pourrait décrire à propos de ces cas autant de formes cliniques qu'il y a de combinaisons de lésions.

Nous retiendrons toutefois plus spécialement :

- les formes où les altérations osseuses sont réduites au minimum et où il n'existe pas de cyphose (cas de PARIS, cas DAVIS et CURRIER, cas COCKAYNE, 1936) ;
- les formes rares sans hépatomégalie et sans splénomégalie (JEWESBURY et SPENCE, HUERLER, BINSWANGER et ULLRICH) ou bien celles où l'un des deux organes seul est hypertrophié ;
- enfin, les cas où manquent les opacités cornéennes bilatérales (cas 1 de JEWESBURY et SPENCE, cas 1 et 2 de DAVIS et CURRIER, cas 1934 de ELLIS, cas 1 et 2 de COCKAYNE, 1936, cas 1 et 2 de PARIS).

EVOLUTION ET PRONOSTIC

L'évolution de la polydystrophie de HUERLER peut s'étager sur de longues années.

Une vie relativement longue est possible, à moins qu'une infection rhino-pharyngée ou pulmonaire, à laquelle ces sujets sont particulièrement sensibles, ne vienne brusquement précipiter l'évolution et amener la mort. Le pronostic reste donc toujours réservé.

Les modalités de l'évolution varient avec chaque cas.

Parfois, le retard statural est si important qu'une fille de 18 ans en paraît 3 1/2. D'autres fois, ce sont les troubles psychiques qui s'accroissent de plus en plus.

Les fontanelles restent souvent très longtemps béantes ; dans le cas de LIGHTWOOD, POYNTON et ELLIS, elles étaient encore ouvertes à l'âge de 6 ans.

D'une manière générale, trois évolutions sont possibles :

Amélioration : chez un de nos enfants de PARIS, peut-être sous l'influence de l'extrait thyroïdien intervenant pour activer le métabolisme général, nous avons constaté une légère amélioration physique et surtout mentale.

Mais cette évolution est la plus rare et la guérison complète des troubles n'a jamais été signalée.

Etat stationnaire : les altérations persistent telles quelles, l'enfant grandit mais sa taille reste toujours inférieure à la normale alors que son psychisme est en retard de 2, 3 ou 4 ans sur celui des enfants de son âge et le restera toujours en dépit d'une médication thyroïdienne prolongée.

Aggravation : toutes les malformations peuvent s'exagérer progressivement et l'on peut observer,

comme nous l'avons déjà dit, la régression des fonctions encore intactes : d'où perte de mémoire, déchéance intellectuelle, perte de l'acuité visuelle, irascibilité, surdité de plus en plus accentuée, etc...

CHAPITRE IV

DIAGNOSTIC

PREMIÈRE PARTIE

Nous allons d'abord passer en revue dans ce chapitre diverses affections qui ne ressemblent que de loin à la polydystrophie de HUERLER, mais dont le clinicien doit avoir logiquement envisagé l'hypothèse. Tel est :

Le rachitisme.

Le malade n° 1 de GERTRUDE HUERLER fut tout d'abord considéré et traité comme un rachitique à l'âge de 2 ans et cette erreur s'est maintes fois renouvelée par la suite.

Il s'agit pourtant de deux maladies bien différentes. Le rachitisme ne se manifeste classiquement qu'après 6 mois ; il s'accompagne de lésions costales, d'incurvations des os longs et de déformations du bassin que l'on ne retrouve pas ici. Il en est de même des images radiologiques (extrémités diaphyso-épiphysaires élargies en palette, forme en cupule, lignes d'ossification dentelées ou ondulées, retard dans l'apparition des points d'ossification, défaut de densité osseuse) qui ne sont pas comparables avec celles du gargoylisme.

Le crâne rachitique présente, par ailleurs, des zones

de ramollissement dues au retard de l'ossification et qui s'opposent aux rebords osseux épaissis que l'on peut palper chez nos enfants.

Enfin, la diminution d'amplitude des mouvements articulaires dans nos cas contraste avec l'hyperlaxité des rachitiques.

Il est donc peu de signes cliniques communs entre le rachitisme et la polydystrophie de HUERLER.

Le myxoedème.

L'aspect de nos enfants les a fait considérer aussi comme des myxoedémateux et fait entreprendre un traitement thyroïdien resté la plupart du temps sans effet.

Pourtant l'analyse un peu plus serrée des faits cliniques aurait permis d'éliminer facilement le myxoedème.

Certes, l'attitude calme du malade, ses traits épais et lourds, sa grosse langue, son retard de développement physique et intellectuel peuvent évoquer l'insuffisance thyroïdienne. Mais il est facile de relever l'absence de signes plus précis : l'infiltration cutanée, la pâleur cireuse, l'expression crépine et hébétée, la voix rauque, les troubles trophiques des cheveux et des ongles, la pauvreté des sourcils, l'anémie sanguine, l'hypertonie et l'hypertrophie musculaires, l'hypercholestérolémie.

Le mongolisme

est également d'un diagnostic différentiel aisé car chacun connaît l'aspect si spécial du mongolien avec son petit crâne, son nez petit, son œil aux fentes palpébrales obliques en haut et en dehors, sa petite bouche bien dessinée aux lèvres fines, tous traits dont la

finesse s'oppose à la lourdeur et à la grossièreté de ceux des polydystrophiques.

De plus, l'hypotonie articulaire très marquée, la petitesse des mains et des pieds ne rentrent pas dans le cadre de la maladie de HUERLER.

L'achondroplasie de Parrot

se discute à peine, car si l'énorme tête aux fontanelles ouvertes et aux rebords osseux épaissis, la laxité cutanée, le gros ventre, les extrémités épaissies se voient aussi bien chez l'achondroplase que chez le polydystrophique, il existe toutefois entre ces deux types de malades des différences péremptoires.

C'est ainsi que chez l'achondroplase, il y a une énorme disproportion entre les dimensions du tronc qui est presque normal et celles des membres qui sont extrêmement raccourcis surtout dans leur segment proximal. Au lieu d'une cyphose, c'est une lordose lombaire que l'on rencontre le plus souvent. Les os longs sont nettement déformés et présentent des incurvations à la hauteur de la ligne diaphyso-épiphysaire. De plus, il n'existe pas à la radio de noyaux d'ossification épiphysaires et la tête du péroné est souvent en position haute, dépendante de l'articulation du genou, signe qui acquiert une grande valeur dans les formes frustes.

Enfin, surtout, la dentition de l'achondroplase est absolument normale, il marche sans retard, son intelligence est bien conservée, même plutôt vive et il ne présente aucune des déformations des doigts si caractéristiques de la polydystrophie de HUERLER.

Les acrocéphalies et scaphocéphalies simples.

Il s'agit moins de différencier ces malformations de la polydystrophie de HUERLER que de constater qu'elles en font partie intégrante.

Nous avons vu la grande variété de formes de crânes que l'on pouvait observer :

- l'acrocéphalie ou exagération de la hauteur du crâne, elle-même subdivisée en turricéphalie et en oxycéphalie, suivant que le crâne est en forme de tour ou pointu à son sommet ;
- la scaphocéphalie ou augmentation du diamètre antéro-postérieur ;
- la trigonocéphalie quand les deux bosses frontales fusionnées en une bosse médiane représentent le sommet d'un triangle dont les deux autres angles sont constitués par les bosses pariétales.

De toutes ces déformations, nous avons noté aussi que la scaphocéphalie était la plus fréquente.

Il est donc facile de reconnaître une acrocéphalie ou une scaphocéphalie simple en ce qu'elles ne s'accompagnent d'aucun des autres symptômes de la maladie de HUERLER : l'intelligence y est vive et l'on aime à citer le cas de WALTER SCOTT qui avait un crâne en tour typique. L'acuité visuelle peut être diminuée, mais plus généralement par compression du nerf optique dans un canal osseux trop étroit.

Il est d'ailleurs à noter que, dans nos cas, les troubles oculaires ne vont jamais jusqu'à la migraine et aux signes d'hypertension intra-crânienne que l'on rencontre dans l'acro ou la scaphocéphalie simples et cette constatation tient sans doute à un moindre développement de la boîte crânienne dans l'un ou l'autre sens.

L'acrocéphalosyndactylie (APERT, 1923)

n'est qu'une association à l'acrocéphalie de syndactylie, c'est-à-dire d'une fusion plus ou moins complète des doigts de main ou de pied qui peut intéresser non seulement les parties molles, mais également les os.

Les ongles même peuvent être fusionnés en un seul,

d'où il s'ensuit une forme très spéciale de la main en cuiller.

Mais, dans aucun de nos cas, nous ne rencontrons de semblables déformations des doigts. Il s'agit donc d'un tout autre ensemble de lésions.

La dysostose cleido-crânienne.

décrite par P. MARIE et SAINTON, en 1897, s'oppose d'emblée à la maladie de HUERLER par son caractère nettement héréditaire.

D'autre part, c'est une affection caractérisée par une aplasie plus ou moins complète des clavicules associée à des altérations crâniennes et des troubles de l'ossification.

Certes, l'on y voit aussi une persistance anormale de la grande fontanelle, et des déhiscences des sutures, voire même des malformations des articulations des doigts dans quelques rares cas. Mais dans l'ensemble, la dysostose cleido-crânienne est bien autre.

Il s'agit de sujets présentant une aplasie bilatérale de la clavicule souvent limitée à la partie moyenne de l'os ; les chefs claviculaires des muscles sont très réduits ou insérés sur la bande fibreuse qui remplace l'os ; les omoplates sont anormalement saillantes et mobiles, le moignon de l'épaule est abaissé et projeté en avant. Le sujet peut rapprocher et faire toucher ses deux épaules au-devant de sa poitrine. D'autre part, le crâne est globuleux, élargi dans le sens transversal ; les fontanelles et les fentes des sutures apparaissent très vastes entre des os amincis, aux bords incomplètement ossifiés qui contrastent avec les couches osseuses épaisses et compactes des crânes de nos enfants.

Enfin, le développement psychique des malades atteints de dysostose cléido-crânienne est toujours

absolument normal et aucun trouble visuel n'a été signalé.

Toute malformation claviculaire peut manquer dans les cas frustes, mais il est alors facile de retrouver dans l'ascendance les déformations typiques.

La dysostose crânio-faciale,

décrite par CROUZON en 1912, est, elle aussi, héréditaire et familiale.

La saillie du front, la fermeture parfois tardive des fontanelles, l'aplatissement de la racine du nez, tels sont les rares traits que cette maladie présente en commun avec le gargoylisme.

En fait, le diagnostic ne reste pas longtemps hésitant car les sujets atteints de dysostose crânio-faciale ont un aspect tout à fait spécial. Ils se présentent avec une bosse frontale médiane, volumineuse, un nez arqué en bec de perroquet, une mâchoire inférieure saillant au-devant d'un maxillaire supérieur atrophie. L'ensemble de ces traits leur donne un faux aspect de prognathisme.

Les lésions oculaires sont toujours importantes et consistent non seulement en exophtalmie, hypertélisme, strabisme divergent, mais aussi en diminution de l'acuité visuelle par atrophie optique plus ou moins tardive. Jamais il n'a été signalé d'opacités cornéennes.

A ces troubles oculaires s'associent des troubles de l'odorat bien caractéristiques, souvent des crises convulsives généralisées ou des poussées d'hypertension intra-crânienne.

En aucun cas, le psychisme de ces malades n'est atteint.

A la radio, on constate un aspect floconneux des os du crâne avec amincissement de la paroi au niveau de la bosse. De plus, la base du crâne est fortement inclinée en bas et en arrière, la fosse cérébelleuse se

trouvant à un niveau inférieur à celui de la fosse cérébrale.

En fait, le diagnostic se pose rarement puisque le seul aspect de ces malades permet de le faire. Comme pour la dysostose cleido-crânienne, plusieurs cas semblables peuvent être aisément retrouvés dans la proche ascendance.

La dystrophie périostale hyperplastique familiale

a été décrite par DZIERZYNSKI en 1913. Elle se traduit habituellement chez des gens de taille normale par une ossature épaisse, massive que l'auteur attribue à un hyperfonctionnement ostéogénique du périoste.

Cette dystrophie ressemble un peu à la maladie de HUERLER par sa forme de crâne acrocéphale ou oxycéphale aux os épais, son nez fort, ses déformations digitales consistant en irrégularité de longueur de certaines phalanges.

Mais aucun retard intellectuel n'est observé chez ces sujets ; ils ne présentent aucune lésion oculaire, aucune augmentation de volume des organes abdominaux, aucune limitation des mouvements. La comparaison ne peut donc être soutenue très avant.

Le rhumatisme chronique déformant de l'enfance

est à peine à mentionner. Si l'ankylose articulaire diffuse qu'il entraîne, la dégénérescence amyloïde du foie et de la rate, les troubles oculaires qui l'accompagnent peuvent tromper à première vue, son apparition relativement tardive, la constatation sur les clichés d'une décalcification généralisée de tout le squelette, le manque de modifications morphologiques du crâne et de retard intellectuel sont des signes différentiels suffisants.

Les dystrophies isolées

pourraient en imposer pour une forme de gargoylisme fruste, et, en particulier, l'hypertrophie crânienne simple dénommée *leontiasis ossea*, dans laquelle tous les os du crâne sont régulièrement hypertrophiés. Mais cette hypertrophie entraîne un facies véritablement léonin d'où son nom, facies bien différent de celui de nos malades.

De plus, l'absence de tout autre symptôme en dehors de cette ostéite condensante localisée fait vite reconnaître qu'il ne s'agit pas d'une maladie de HUERLER.

De même, la *maladie de PAGET*, avec ses déformations des membres inférieurs en parenthèses, son hypertrophie crânienne, l'aspect « ouateux » de la corticale à la radio, est une affection qui ne peut être confondue avec nos dystrophies multiples.

L'idiotie juvénile amaurotique familiale,

de TAY-SACHS (1896), est également différente du gargoylisme, quoique les deux maladies aient semblé présenter, nous le verrons par la suite, des lésions histologiques cérébrales très voisines. Toutes deux entraînent un arrêt plus ou moins important du développement intellectuel, certes. Mais alors que les lésions oculaires du gargoylisme sont essentiellement cornéennes, dans l'idiotie juvénile il s'agit, au contraire, d'altérations du fond de l'œil consistant en lésions de la macula et en atrophie du nerf optique.

En outre, la maladie de TAY-SACHS entraîne souvent des troubles de la motilité à type de diplégie cérébrale, et nous avons vu précisément qu'il n'existait jamais de paralysies dans la polydystrophie de HUERLER.

Enfin, il est rare que les enfants atteints d'idiotie amaurotique familiale vivent au delà de leur sixième

année : c'est une maladie qui tue dans la première enfance.

Les cas isolés de dystrophies multiples.

Nous ne réserverons qu'un très court paragraphe aux cas isolés de dystrophies multiples comme en ont décrits ARMAND DELILLE, WOLINETZ et MOURE, d'une part, H. GRENET et ses collaborateurs, d'autre part.

Dans ces observations, où les dystrophies s'associent en combinaisons les plus variées, nous ne retrouvons pas l'ensemble des symptômes qui caractérisent le gargoylisme. Il est difficile de les rattacher à quelque groupe que ce soit.

*
**

DEUXIÈME PARTIE

Au total, toutes les affections précédentes ne présentent qu'un rapport très lointain avec la polydystrophie de HUERLER et à considérer l'ensemble de nos observations, nous constatons que le diagnostic se ramène presque toujours en dernier lieu à un certain nombre de maladies dystrophiques de l'enfance parmi lesquelles nous placerons :

- les dystrophies osseuses épiphysaires ou polyostéochondrites ;
- le typus amstelodamensis de CORNELIA DE LANGE ;
- la pléonostéose familiale d'ANDRÉ LÉRI ;
- la maladie de MORQUIO.

Si, dans ce qui va suivre, nous insistons sur les différences existant entre ces quatre affections et le gargoylisme, il n'en reste pas moins que ces différences

apparaissent principalement dans les cas typiques et que les formes frustes sont souvent d'un diagnostic extrêmement difficile, sinon impossible.

Ces dysmorphies ne constituent-elles qu'un seul et même groupe morbide ? L'on serait tenté de le croire, mais il nous paraît prématuré, en l'état actuel des connaissances, d'être affirmatif sur ce point.

Les dystrophies osseuses épiphysaires ou polyostéochondrites.

Ces polyostéochondrites sont bien différentes de l'ostéochondrite juvénile, dont la forme la plus connue est la coxa plana de LEGG-PERTHES-CALVÉ, affection qui n'atteint en général qu'une articulation, entraîne des douleurs souvent intenses, survient au moment de la puberté ou dans l'adolescence et présente une évolution sub-aiguë vers la guérison.

Les polyostéochondrites ont été décrites par R. CLÉMENT, TURPIN et COSTE en l'année 1941 : elles sont donc de connaissance récente et peuvent être de diagnostic difficile avec certains cas frustes de gargoylisme.

Comme lui, elles sont reconnues très précocement dans l'enfance, rarement à la naissance, car ce sont les troubles fonctionnels articulaires qui attirent les premiers l'attention.

Il s'ensuit une diminution d'amplitude des mouvements d'extension, d'abduction et d'élévation ne s'accompagnant d'aucun phénomène douloureux ou inflammatoire.

La marche devient dandinante et il se forme une ensellure lombaire.

Mais ce qui distingue avant tout cette maladie de la polydystrophie de HUERLER, c'est l'absence de toute lésion viscérale et de toute arriération mentale, dont nous avons vu la constance dans nos cas.

D'autre part, la radiologie permet une opposition

formelle. Comme son nom l'indique, c'est une maladie des épiphyses ; celles-ci sont irrégulières, plus ou moins morcelées, aplaties et de volume réduit. Les points épiphysaires n'ont pas la densité et l'opacité normales, leurs bords sont frangés. Il y a un retard net dans l'apparition des points d'ossification, leur développement et leur transformation. Les cartilages de conjugaison sont irréguliers, feuilletés, faciles à distinguer, car plus larges que normalement. Par contre, il n'existe aucune lésion diaphysaire, aucune atteinte articulaire, aucun épaissement périostique. Nous sommes donc loin de l'intégrité radiologique des épiphyses quasi totale dans la maladie de HUERLER.

Ajoutons que celle-ci atteint, dans les cas typiques, plusieurs organes (foie, rate en particulier), alors que la dystrophie ostrochondrale reste une maladie localisée de l'épiphyse des os longs.

Le typus amstelodamensis.

décrit pour la première fois par CORNELIA DE LANGE, d'Amsterdam, en décembre 1933, présente quelques traits communs avec nos cas.

CORNELIA DE LANGE rapporte les observations de trois enfants, tous trois du sexe féminin. Ce sont des enfants nés à terme, de parents sains, mais dont le poids de naissance semble fortement diminué. Leur développement psycho-moteur est retardé comme dans la maladie de HUERLER. La fontanelle antérieure reste longtemps béante.

Les cheveux sont longs et clairsemés ; les cils, très longs ; les sourcils abondamment fournis se rejoignent sur la ligne médiane tandis qu'un fin duvet peut recouvrir le front et la lèvre supérieure témoignant d'un certain hirsutisme.

Dans les trois cas, on constate une teinte bleuâtre autour des yeux, du nez et de la bouche, teinte expli-

quée par l'existence d'un fin réseau veineux superficiel.

Les mains et les pieds sont courts et potelés ; le petit doigt de chaque main est recourbé en dedans vers l'annulaire. Il est parfois difficile d'étendre complètement les doigts. De même, il peut exister une limitation des mouvements des coudes et des épaules. Les avants-bras ont un aspect plus court et trapu que normalement, aspect qui provient d'un élargissement de la diaphyse humérale.

La maladie ne présente pas un caractère familial certain et l'arriération mentale y est constante.

Mais ces enfants ont cependant un aspect un peu différent des nôtres. Certes les oreilles sont grandes et basses, le front légèrement bombé, mais le nez effilé, aux narines pointant en avant, la bouche petite et bien dessinée, les lèvres minces, la petite mâchoire rappellent plutôt le mongolisme que le facies lourd et grossier du gargoylisme.

D'autre part, les mains et les pieds sont également plus petits et il existe chez les trois enfants une syndactylie bilatérale des 2^e et 3^e orteils. Sur les clichés, on constate une hypoplasie des phalanges de l'auriculaire, surtout de la deuxième phalange, d'où cette forme en crochet des petits doigts.

Les noyaux d'ossification sont irréguliers dans leur développement.

Autre caractère différentiel, la selle turcique est tout à fait normale, ce qui n'a rien d'étonnant puisque les os de la base du crâne sont indemnes.

Enfin, dans tous les cas, CORNELIA DE LANGE déclare que l'examen des viscères abdominaux est normal et elle ne signale aucun trouble oculaire.

Il s'agit donc là d'un type de dégénérescence qu'il n'est pas possible d'homologuer à la polydystrophie de HUERLER.

La pléonostéose familiale héréditaire.

a été décrite par ANDRÉ LÉRI en janvier 1922.

C'est une affection congénitale qui s'accroît au cours de la vie.

LÉRI décrit les cas d'un père et de ses deux enfants, tous trois atteints à des degrés divers.

Le trouble essentiel consiste en une limitation des mouvements des membres et de la colonne vertébrale qui crée des attitudes anormales, toujours bilatérales et symétriques. Cette limitation des mouvements paraît à première vue en imposer pour une maladie de HUERLER, mais il s'agit en fait d'un processus différent : c'est une hypertrophie osseuse généralisée, prématurée, portant peut-être davantage sur les épiphyses que sur les diaphyses. Les cartilages diaphyso-épiphysaires disparaissent trop tôt, l'os cesse de s'accroître en longueur. Plus tard, le développement osseux empiète sur les cartilages articulaires et sur l'os voisin d'où déformations et ankyloses. Ce processus s'étend à tous les os à ébauche cartilagineuse, laissant le crâne et la face indemnes. Ces malades n'ont donc pas la tête volumineuse et déformée, la face de garçouille que nous connaissons bien.

Par contre, les mains sont courtes, épaisses, carrées ; les doigts sont boudinés et tous fléchis à angle droit sur leur deuxième phalange. Les phalangines sont ankylosées et immobiles alors que les autres phalanges peuvent être plus ou moins fléchies. Au niveau de l'avant-bras, toute supination est impossible et la main se porte fortement en dedans quand on fléchit un peu le coude.

De plus, les bras sont en rotation interne fixe à 60° et l'ensemble de ces déformations entraîne une attitude bien spéciale du membre supérieur : le malade étant debout, au repos, les bras dessinent une paren-

thèse et les mains pendent au niveau du tiers supérieur des cuisses, en avant des quadriceps.

De même, les pieds sont courts, massifs et carrés du bout : les mouvements des orteils et des chevilles sont très limités. Les cuisses sont en rotation externe fixée et la flexion des hanches est elle-même limitée. Ainsi, le malade étant debout, les genoux sont légèrement fléchis, les talons écartés de quelques centimètres et les pieds en rotation externe à 45°.

Par suite de la limitation des mouvements de la colonne, le haut du torse est rejeté en arrière, le cou et la tête projetés en avant, le menton n'étant séparé du sternum que de quatre travers de doigt.

Bref, la limitation des mouvements est si marquée qu'elle entraîne des attitudes fixées : pronation des avant-bras, rotation interne des bras, rotation externe des cuisses, attitudes que nous ne rencontrons pas chez nos malades.

On pourrait objecter que LÉRI décrit de telles lésions chez un adulte alors que jusqu'ici nous nous sommes occupés d'enfants, mais l'auteur constate chez la petite fille âgée de 4 ans de ce malade les mêmes attitudes fixées quoiqu'à un plus faible degré. Le frère âgé de 3 semaines avait seulement des mains et des pieds un peu larges, mais 5 mois plus tard, la similitude des altérations était évidente.

L'examen radiologique indique qu'il s'agit d'une prolifération osseuse exagérée. Tous les os sont courts et larges. Certaines soudures sont déjà effectuées chez les enfants. A l'état adulte, la prolifération osseuse entraîne de multiples bosselures et avancées ; quelques os sont même soudés ensemble.

Ainsi, la pléonostéose de LÉRI, comme les polyostéochondrites, semble due à une malformation du développement osseux de pathogénie imprécise et ne porte pas sur de nombreux organes comme le fait le gargoylisme.

La maladie de MORQUIO.

est dans ce groupe de dysmorphies familiales celle qui présente les plus grandes analogies avec la polydystrophie de HUERLER. Les auteurs américains DAVIS et CURRIER n'ont-ils pas fait rentrer dans le cadre de la maladie de MORQUIO les cas de deux frères que nous avons placés au nombre de nos observations parce qu'ils nous paraissent plus vraisemblablement atteints de gargoylisme ?

Du nom d'un médecin de Montevideo, la maladie de MORQUIO fut décrite pour la première fois en 1929. Il semblait s'agir d'une maladie essentiellement constitutionnelle et familiale, quatre frères et sœurs sur cinq étant atteints dans une même famille : les parents étaient cousins germains, descendant eux-mêmes de parents consanguins. Mais, dans la suite des observations publiées après la mort de MORQUIO, ce caractère familial et de consanguinité parentale apparaît avec beaucoup moins de netteté.

Les premiers troubles de la maladie ne s'extériorisent qu'aux essais de marche de l'enfant car ils frappent exclusivement le système moteur. Ils progressent alors pendant plusieurs mois et années, pour devenir enfin stationnaires et définitifs.

Certains os restent normaux et de développement proportionnel à l'âge de l'enfant, tels le crâne et les os de la face et c'est dans les formes typiques un des principaux signes distinctifs d'avec nos cas.

Les autres os sont diversement atteints, mais les altérations sont toujours indolores et rigoureusement symétriques.

Les malformations thoraciques frappent d'emblée alors qu'elles sont au contraire presque inapparentes dans le gargoylisme. Par suite d'une diminution longitudinale très marquée du thorax, le sternum pointe en avant en quille, formant presque une ligne hori-

zontale. Par contre, la largeur thoracique est augmentée.

Cet ensemble de difformités contraste avec les dimensions à peu près normales des membres. Ces enfants ont ainsi à première vue des aspects de pottiques avec une grande gibbosité antérieure.

Par ailleurs, il existe chez eux une laxité articulaire et périarticulaire de l'épaule, des coudes et des poignets, laxité très prononcée qui s'oppose encore à la limitation des mouvements et aux contractures constatées dans nos cas. Cette flaccidité permet ainsi à la face dorsale de la main de toucher la face postérieure de l'avant-bras en extension forcée alors qu'en flexion, le plan de l'avant-bras forme un angle aigu avec celui de la main. On constate la même laxité articulaire au niveau des doigts.

Aux membres inférieurs, le genu valgum est très marqué ; les pieds sont plats. La faiblesse des muscles et des tendons rend la démarche pénible et grotesque en canard.

La force des mains et des pieds est très diminuée, mais à l'examen, il n'y a pas d'atrophie musculaire, ni de troubles électriques.

D'autre part, l'intelligence et l'éveil intellectuel sont toujours absolument normaux et la face garde toute son expression.

De plus, les viscères abdominaux ne subissent aucune hypertrophie et l'abdomen n'est pas volumineux, il n'a jamais été décrit de troubles oculaires et en particulier d'opacités cornéennes, tous caractères qui impliquent une différence fondamentale avec nos cas.

Enfin, l'aspect radiologique est un peu différent ; il faut reconnaître toutefois que ces différences sont minimales et que les lésions vertébrales en particulier sont à peu près identiques dans les deux maladies : même aplatissement, même irrégularité de contour des corps vertébraux, même déformation en coin avec

existence d'un processus antérieur. Certes, ce dernier serait en forme de langue dans la maladie de MORQUIO et en crochet dans nos cas, mais ce sont là des nuances souvent bien difficiles à apprécier.

Les clichés des membres révèlent un trouble profond de l'ostéogénèse qui amène des raréfactions et des destructions osseuses surtout épiphysaires. C'est ainsi qu'on peut voir une destruction presque complète des cavités cotyloïdes, une absence des têtes fémorales et des grands trochanters, au niveau de l'articulation de la hanche. Les surfaces articulaires de l'épaule peuvent présenter un aspect de délabrement semblable.

De plus, il existe une ostéoporose généralisée et les diaphyses au lieu d'être épaisses et massives comme nous l'avons constaté dans quelques-uns de nos cas, sont au contraire minces et allongées. Au niveau du poignet, on peut voir un important retard de l'ossification ; certains os peuvent même manquer.

L'on a cherché à savoir s'il existait dans la maladie de MORQUIO un trouble du métabolisme du calcium. Dans une seule des observations de MORQUIO, on trouve une diminution de plus de la moitié du taux de calcium, mais par la suite il n'a jamais été retrouvé d'abaissement de ce taux, si minime fut-il.

Bref, des déformations thoraciques caractéristiques, une grande laxité articulaire, l'intégrité du crâne et de la face, la conservation d'une intelligence normale, l'absence de lésions viscérales, des lésions épiphysaires beaucoup plus marquées, tels sont les principaux signes différentiels entre la maladie de MORQUIO et la polydystrophie de HUERLER. Ces différences apparaissent beaucoup moins nettement dans les cas frustes ou au tout début et l'on conçoit que l'on ait pu faire de fréquentes erreurs diagnostiques.

Ci-joint un tableau comparatif très schématique des maladies familiales dont nous venons de parler.

<i>Nature de la maladie</i>	<i>Os du crâne et de la face</i>	<i>Membres</i>	<i>Lésion viscérale</i>	<i>Lésion oculaire</i>	<i>Retard mental</i>	<i>Mouvements</i>	<i>Thorax</i>	<i>Colonne</i>	<i>Radiologie</i>
Polyostéochondrites	indemnes	coxa plana et vara	0	0	0	limitation	normal	ensellure lombaire platisspondylie	diaphyses indennes lésions épiphysaires importantes
Typus amstelodamensis	déformés	maines et pieds petits auriculaires incurvés syndactylie des 2 ^e et 3 ^e orteils	0	0	+	limitation	normal	normale	hypoplasie des 2 ^e et 3 ^e phalanges de l'auriculaire, pas de lésions épiphysaires
Pleonostéose familiale héréditaire	indennes	maines et pieds massifs segments gros et courts	0	0	0	limitation + attitudes fixées	normal	normale sauf mouvements limités	hypertrophie des os à ébauche cartilagineuse, surtout épiphysaire
Maladie de Morquio	indennes	genu valgum force diminuée	0	0	0	laxité	très déformé	platisspondylie	raréfactons et destructions épiphysaires ostéoporose
Gargoylisme	déformés	maines et pieds courts et épais auriculaires et annulaires incurvés	+	+	+	limitation	très peu déformé	cyphose dorso-lombaire	diaphyses épaissies lésions épiphysaires très légères

CHAPITRE V

ESSAI SUR LE MODE DE TRANSMISSION, L'ÉTIOLOGIE, L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET LA PATHOGÉNIE DE LA POLYDYSTROPHIE DE HÜRLER

MODE DE TRANSMISSION

Nous avons déjà constaté les faits suivants :

- on ne retrouve d'antécédents familiaux de la maladie que dans de très rares cas ;
- par contre les cas d'atteinte dans une même fratrie sont fréquents ;
- les parents sont toujours bien portants ;
- sur 34 observations, on relève 2 cas de consanguinité chez les parents ;
- dans un cas de gémellité, une seule des jumelles est atteinte.

Que peut-on en conclure ?

Selon toute probabilité, il s'agit d'hérédité récessive : c'est dire que, pour que le gène pathologique exerce son action, il faut qu'il soit placé sur chacun des deux groupes de chromosomes, l'un d'origine paternelle, d'autre d'origine maternelle, dont la conjugaison va former l'œuf. Situé sur un seul de ces groupes chro-

mosomiques, son action est en quelque sorte annihilée par celle du gène normal correspondant placé sur l'autre. Les parents, dans nos cas, peuvent donc être d'apparence extérieure normale et porter cependant le gène morbide à l'état latent, se conduisant en hétérozygotes tarés phénotypiquement normaux.

D'autre part, les tares récessives apparaissent surtout chez les produits des unions consanguines, puisque deux individus de la même lignée ont plus que deux individus quelconques chance de porter un même gène. Or l'incidence des mariages entre cousins germains ne dépasse pas 1 % dans la moyenne de la population et ici nous comptons environ 6 % de mariages consanguins. C'est donc une proportion notablement supérieure à la normale.

Enfin, le nombre des enfants atteints dans une même fratrie est essentiellement variable dans nos cas. On ne saurait s'en étonner. Si en principe deux individus normaux, mais hétérozygotes devraient avoir $\frac{3}{4}$ de descendants normaux (dont $\frac{1}{2}$ de normaux impurs et $\frac{1}{4}$ de normaux purs) et $\frac{1}{4}$ de malades, en fait, les choses, on le sait, ne se passent pas ainsi dans les familles humaines. Cependant l'incidence familiale, caractère important des tares récessives, se retrouve à propos de nos cas avec une certaine fréquence, puisque nous avons pu rassembler 6 groupes de frères et sœurs atteints de gorgoylisme.

Bref, parents normaux, fréquence des mariages consanguins, incidence familiale sont les faits qui nous autorisent à considérer vraisemblablement la polydystrophie de HUERLER comme une maladie héréditaire récessive.

ETIOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET PATHOGENIE

Au point de vue étiologique, nous pouvons faire plusieurs constatations :

- aucun stigmate de syphilis n'est décelable chez ces enfants ou leurs parents : le BORDET-WASSERMANN sanguin est constamment normal, le traitement anti-syphilitique s'est révélé parfaitement inefficace. D'ailleurs, les altérations osseuses que nous avons décrites n'ont pas l'aspect de celles créées par la syphilis congénitale ;
- de la même manière, tout facteur de bacillose peut être écarté : la cuti réaction reste la plupart du temps négative, il n'existe aucune lésion pulmonaire ;
- pourrait-on incriminer une infection intra-utérine ? Rien ne permet d'y songer car dans nos observations nous n'avons pas relevé de manifestation infectieuse.

Ainsi, aucune de ces trois étiologies : syphilis, bacillose, infection intra-utérine ne peut être envisagée.

Le point de vue pathogénique n'est pas davantage éclairci. Plusieurs théories sont en présence :

— GERTRUDE HUERLER pense qu'il s'agit d'une dégénérescence multiple des différents systèmes de l'organisme intervenant à un moment donné de la vie intra-utérine et liée à une altération génotypique. Quelque imprécise qu'elle soit, c'est pourtant là l'hypothèse la plus vraisemblable.

— Pour d'autres (N.-R. ASBHY, R.-M. STEWART et J.-H. WATKIN) et à la suite des travaux de C.-R. TUTHILL il s'agirait d'un trouble métabolique portant sur les lipoides.

La première autopsie fut pratiquée par TUTHILL sur

le cas n° 1 de GERTRUDE HUERLER, alors âgé de 7 ans et mort d'infection tuberculeuse. Il constate l'existence de lésions cérébrales qui ressembleraient étrangement à celles de l'idiotie juvénile amaurotique : atrophie corticale, cellules corticales ballonnées avec perte à peu près complète des corps de NISSL, altérations importantes des cellules ganglionnaires de la base et du pédoncule, amincissement de la couche de myéline dans la substance blanche des hémisphères, perte complète de myéline au niveau des nerfs optiques, inclusion cytoplasmique lipoidique sous forme de granulations dans les cellules ganglionnaires du cortex, les cellules des espaces péri-vasculaires et péri-neuraux.

ASHBY, STEWART et WATKIN pratiquent eux aussi deux autopsies (cas de JEWESBURY et SPENCE — cas 1 de ASBHY, STEWART et WATKIN) et constatent à l'examen histologique le même ballonnement d'un grand nombre de cellules cérébrales avec inclusion d'une substance lipoidique et perte partielle de corps de NISSL. Ils constatent de plus une légère atrophie cérébelleuse, un développement du tissu névroglique dans la zone d'atrophie corticale et la prédominance des inclusions cellulaires ou des dépôts lipoides extra-cellulaires dans certaines régions.

Par ailleurs, ils découvrent que la glande thyroïde n'a pas dans les deux cas un aspect normal : aspect foetal, absence de colloïde dans l'un — atrophie des cellules sécrétoires avec fibrose dans l'autre, et ils se demandent si le corps thyroïde n'interviendrait pas accessoirement dans le mécanisme des lésions.

L'hypophyse était augmentée de volume dans les deux cas, mais sans altérations visibles et comme nous l'avons déjà dit précédemment, les déformations radiologiques de la selle turcique sont dues vraisemblablement aux malformations de la base du crâne et non à l'existence d'une tumeur hypophysaire. De plus,

le fait que la teneur des urines en hormones antehypophysaires se soit montrée dans deux cas inférieure à la normale n'est pas assez convaincant pour affirmer un hypofonctionnement hypophysaire accompagnateur.

Bref, il ressort des constations de ASHBY, STEWART et WATKIN que la seule lésion anatomique importante siège dans la région cérébrale et consiste histologiquement en ballonnement d'un grand nombre de cellules cérébrales avec inclusions lipoidiques cellulaires et extra-cellulaires.

Quelle serait la nature de cette substance lipoidique ? Il s'agirait vraisemblablement d'un cérébroside, voisin de la phrénosine ou de la cérasine, mais qui serait peut-être un composé de lipotide et de protéine, car il est insoluble dans l'acétone, l'alcool et le chloroforme. Il se différencie du dépôt lipotide rencontré dans la maladie de TAY-SACHS en ce qu'il ne se colore pas par le rouge neutre et ne présente aucune analogie avec la mucine.

Quoi qu'il en soit, les auteurs rapprochent leurs cas d'autres maladies dues à une dégénérescence lipoidique cellulaire et en particulier, les maladies de GAUCHER, de NIEMANN-PICK et de SCHUELLER-CHRISTIAN. Ils pensent que suivant la prodéminance de l'invasion lipotide sur le système nerveux, sur les organes viscéraux ou sur tout le corps, il s'agirait de l'une ou de l'autre maladie. Ils font remarquer que ces cinq maladies, celles de TAY-SACHS, GAUCHER, NIEMANN-PICK, SCHUELLER-CHRISTIAN et HUERLER sont toutes congénitales, qu'elles peuvent toutes s'accompagner de lésions osseuses et de déformations.

Ils en concluent que le gargoylisme n'est pas une maladie isolée, qu'il appartient à ce groupe d'affections dont le trait essentiel est une difficulté à métaboliser les lipoides, et que dans son aspect neuro-

histologique il a un rapport étroit avec la maladie de TAY-SACHS.

Mais plusieurs arguments de très grande valeur permettent de douter de l'origine métabolique de la maladie.

Il n'existe en effet aucune infiltration de substance lipoidique dans le système réticulo-endothélial tant au niveau du foie qu'au niveau de la rate. ASHBY le remarque à propos de ses autopsies et espère que des recherches ultérieures donneront une preuve histologique du rattachement du gargoylisme au groupe des dislipidoses.

Or deux biopsies faites depuis n'ont fait que confirmer cette absence d'infiltration lipode : l'une du foie et de la rate a été pratiquée en Angleterre en 1938. L'autre plus récente a été faite dans le service de notre maître, le Professeur R. DEBRÉ : le prélèvement fut effectué dans les meilleures conditions et l'on s'est efforcé par les réactions chimiques les plus délicates de mettre en évidence la présence de lipides dans le tissu hépatique. Mais malgré cette orientation très précise des recherches, aucune infiltration anormale n'a pu être décelée.

L'on devrait d'autre part constater des modifications du taux des lipides sanguins puisque leur mise en réserve serait perturbée ; or, chez nos deux cas de Paris, nous trouvons précisément un taux de lipides sanguins normal, s'élevant aux environs de 7 grammes.

Il semble donc bien que la plupart des lésions fondamentales du gargoylisme, et en particulier les opacités cornéennes quand elles existent, soient organisées très tôt dans le cours de la vie fœtale et ne soient liées en aucune façon à un hypofonctionnement glandulaire ou à un trouble du métabolisme des lipides.

CHAPITRE VI

TRAITEMENT

Il n'existe malheureusement jusqu'ici aucune médication spécifique de la polydystrophie de HUERLER.

L'extrait thyroïdien à petites doses a pu dans certains cas amener une légère amélioration, mais il est parfois mal toléré. Il semble qu'il agisse surtout en activant le métabolisme général.

OBSERVATIONS

Observations 1 et 2 (HUNTER, 1917).

Deux frères de 10 et 8 ans. Parents normaux. Une F.C. et deux morts-nés. Nés à terme, nourris au sein. Marchent tous deux à 17 mois. L'aîné parle à 1 an, plus vif que le cadet qui présente un retard net. Bons caractères. Opérés tous deux des végétations et des amygdales. Entendent mal et cette surdité ne va qu'en croissant. Ont tous deux une hernie inguinale.

Etat actuel. — Taille plus petite que la normale. Grosse tête avec saillie très marquée des temporaux et frontaux. Cheveux fins et rudes. Nez en selle à narines larges et épaisses. Lèvres épaisses. Langue très large. Dents légèrement espacées. Cou très court. Abdomen volumineux, saillant. Petite hernie ombilicale. Colonne vertébrale, rien à signaler. Cuisses légèrement fléchies. Bras fléchis au niveau des coudes. Poignets très épais. Mains larges, courtes et épaisses. Doigts très courts et fléchis. Genoux et chevilles épais. Pieds larges, courts et épais. Démarche raide et maladroite. Limitation des mouvements au niveau des coudes, épaules, mains, doigts, colonne vertébrale, hanches et genoux. Zones de sclérodermie. Respiration bruyante. Cœur et poumons normaux. Foie très volumineux ainsi que rate, descendant tous deux à 2 ou 3 travers de doigt au-dessous du rebord costal. B.W. —.

Radiologie. — Epaisseur anormale de tous les os et ossification épiphysaire irrégulière, en particulier au niveau du coude, des têtes humérales. Ossification du carpe retardée. Selle turcique agrandie.

Observation 3 (HUERLER, 1919).

Garçon de 4 ans 1/2. Parents normaux. 8 frères et sœurs bien portants. 2 morts en bas âge. Né à terme. A 3 mois, la mère remarque un « arrondissement du dos » qui va en s'accroissant et qui est plâtré à 18 mois. Retard intellectuel et physique : ne s'assied qu'à 1 an, marche à 26 mois, dit ses premiers mots à 2 ans. N'est pas propre. Présente une certaine surdité.

Examen. — Tête massive, oxycéphalie. Fontanelle antérieure non fermée. La palpation du crâne montre l'existence d'exostoses et de gouttières. Les sutures sont épaissies. Cou court et épais. Base du nez large et aplatie. Maxillaires inférieurs fortement développés et à arcades alvéolaires larges. Traits épais. Réseaux veineux sillonnant le front. Thorax déformé en entonnoir. Cyphose dorso-lombaire sans scoliose ni incurvation costale. Le squelette des extrémités est normal. Genu valgum et pieds plats. Mains larges et courtes. Limitation des mouvements de flexion des phalanges et des épaules. Petits doigts déviés en dedans. Fentes palpébrales larges : regard terne et simiesque. Opacification des deux cornées, gérontoxon. Tempérament tranquille, peu actif. Ne dit que quelques mots. Mange seul, mais se souille encore. Abdomen très saillant et si météorisé que toute palpation est impossible. Hernie ombilicale. Petites dents pointues, implantées dans de larges espaces. Langue charnue et large. Lanugo dorsal. Laxité cutanée au niveau de la poitrine et du dos. Sourcils épais se réunissant sur la ligne médiane. Légère moustache. Cheveux épais et cassants. B.W. —.

Observation 4 (HUERLER, 1919).

Garçon de 23 mois. Seul enfant de parents normaux. Nourri au sein. A 4 semaines, apparaissent une hernie inguinale bilatérale et une hernie ombilicale. Retard net du développement psycho-moteur depuis le sevrage. Cornées opaques dès la naissance.

Etat actuel : Enfant gras, apathique. Tête bâtie vers l'avant, scaphocéphalie. Le frontal est fortement bombé de même que

les écailles temporales. Sutures épaissies. Visage large et plat. Nez aplati et large à sa base. Entre les lèvres charnues, apparaît une langue volumineuse. Un duvet épais recouvre le front, les oreilles. Cheveux peu abondants et brillants. Laxité cutanée au niveau de la poitrine. Musculature peu développée. Thorax légèrement en carène. Cyphose lombaire marquée. Articulations des extrémités épaissies. Mains larges, doigts courts et épais, les petits doigts recourbés vers le bord radial. Les phalanges terminales sont en flexion permanente sur les phalanges médianes. Il existe une opacification bilatérale de la cornée ne gênant pas la vision. Pas de surdité. L'enfant est aimable, calme, mais il ne prononce aucun mot intelligible et n'est pas propre. Abdomen saillant. Hernie ombilicale et deux hernies inguinales. La rate est palpable et non le foie. B. W. —.

Observation 5 (JEWESBURY et SPENCE, 1921).

Fille de 3 semaines. Septième enfant de parents sains. Autres enfants normaux. Pas de F.C. ni de morts-nés. Aucune déformation congénitale dans la famille en remontant à trois générations. Née à terme. Déformations évidentes à la naissance.

Examen: Petite enfant à tête oxycéphalique. Régions temporales saillantes et front globuleux. Fontanelles antérieure et antéro-latérale ouvertes. Suture métopique ouverte. Rebords osseux épais et saillants. Figure large et plate. Dépression marquée de la base du nez. Exophtalmie marquée. Oreilles déplacées et difformes. Limitation des mouvements des coudes. Petits doigts incurvés en dedans vers le bord radial. Grands doigts de pied courts et en hallux valgus.

Radiologie : Synostose radio-cubitale bilatérale dans le tiers supérieur. Phalanges terminales plus larges que les proximales.

Observation 6 (JEWESBURY et SPENCE, 1921).

Garçon de 5 ans et demi. Premier enfant de parents sains.

Un autre enfant de 12 mois bien portant. Pas de F.C. ni de morts-nés. Un cousin germain du côté paternel aurait eu des doigts en griffe et ressemblait à celui-ci. Enfant né à terme. Des déformations des doigts sont notées dès la naissance et les opacités cornéennes apparaissent quelques jours plus tard. Ne marche pas avant 2 ans, ne peut parler avant 3 ans. Intelligence limitée. Est propre depuis l'âge de 2 ans.

Examen : Taille et poids normaux. Figure large et plate. Base du nez déprimée. Exophtalmie. Tête très haute : brachycéphalie et acrocéphalie. Opacités cornéennes uniformes et bilatérales. Pas de troubles du fond d'œil ni d'altérations du champ visuel. Limitation des mouvements du coude. Doigts en griffe ne pouvant être étendus. Pieds indemnes. Sang, urines, L.C.R. normaux. B.W. —.

Radiologie : Selle turcique deux fois plus longue que normalement, mais pas d'érosion des apophyses clinoides. Métacarpiens et phalanges de forme irrégulière.

Observation 7 (PUTNAM ET PELKAN, 1925).

Fille de 17 mois. Parents et trois autres enfants normaux. Pas de syphilis. Née à terme. Nourrie au sein pendant 11 mois. Se tient assise à 9 mois. Perce 6 dents de 9 à 10 mois, aucune autre depuis. Marche à 15 mois. Ne dit que papa et maman. Fréquents rhumes de cerveau ; opérée des amygdales à 6 mois car était gênée pour respirer.

Etat actuel : Consulte pour retard de développement remarqué par la mère depuis 6 mois. Enfant grasse et trapue. Plus volontiers inactive et indifférente à ce qui l'entoure. Facies spécial. Présente une cyphose dorso-lombaire importante. Cutis laxa. Lanugo dorsal. Légère hypertrichose. Sourcils épais se rejoignant sur la ligne médiane. Cheveux doux et soyeux. Musculature faible : pas de hernies, mais parésie du droit externe de l'œil gauche. Tête scaphocéphalique. Fontanelle antérieure largement ouverte et à bords osseux épaissis. Front proéminent et surplombant. Bosses pariétales accentuées. Profil concave par suite de la saillie du front et de la

dépression de la base du nez très marquée. Opacités diffuses des deux cornées. Strabisme interne gauche. Nez court et large. Mâchoires très larges et épaisses. Langue également large et charnue. Cou très court. Cyphose dorso-lombaire sans scoliose. Bras très courts et épais. Mains courtes, épaisses, trapues, en demi-flexion permanente. Petits doigts incurvés vers le radius. Limitation des mouvements des coudes et des épaules. Abdomen mou et saillant mais sans hernies. La rate déborde légèrement le rebord costal. Le foie est très volumineux. Léger genu valgum. Numération et urines normales. B.W. — Ca et P sanguins normaux. Traité sans succès par l'extrait thyroïdien.

Radiologie : Aspect plus lourd et dense des os longs. Crâne large. Sutures légèrement élargies.

Observations 8 et 9 (HELMHOLZ et HARRINGTON, 1931).

Un frère et une sœur. Parents normaux. Deux autres enfants morts jeunes. Un oncle maternel avait une grosse tête. Une grand'mère maternelle avait une cyphose marquée.

N° 1. — Garçon de 4 ans et demi. Né à terme. Déformations évidentes dès la naissance. Rhumes fréquents. Entend mal. N'a pas appris à parler.

Examen : Enfant court et massif. Scaphocéphalie, bosses frontales saillantes. Fontanelles fermées. Réseau veineux crânien très apparent. Exophtalmie. Réflexes oculaires normaux. Opacité bilatérale diffuse de la cornée. Oreilles implantées bas. Nez large et aplati. Lèvres épaisses. Langue large. Dents largement espacées. Cou court et épais. Abdomen énorme et grosse hernie ombilicale. Cyphose dorso-lombaire marquée. Limitation des mouvements des coudes et des genoux. Mains courtes, larges, épaisses. Doigts courts, en légère flexion permanente, et ne pouvant être complètement étendus. Réflexes normaux. Ne semble pas entendre. Sociable et joueur. B.W. — Ca sanguin : 115 mmg.

N° 2. — Fille de 17 mois, née à terme. A 4 mois, arrêt du développement et somnolence. Ne marche pas.

Examen : Scaphocéphalie. Frontaux surplombants. Opacités diffuses bilatérales de la cornée. Oreilles basses. Cou court et épais. Abdomen proéminent. Foie augmenté de volume. Extrémités courtes et larges, épiphyses épaissies à la radio. Mains larges à doigts courts, légèrement fléchis. Cyphose lombaire moins marquée que chez le frère. B.W. — Ca et P sanguins normaux.

Observation 10 (HELMHOLZ et HARRINGTON, 1931).

Fille de 13 mois, née à terme. Seule enfant de parents sains. Dès la naissance, élargissement de la tête et distension abdominale. Ne parle pas. Ne se tient pas assise. Scaphocéphalie. Front saillant. Exophtalmie. Opacités diffuses des deux cornées. Nez large et plat. Mâchoires épaissies. Pharynx petit. Cyphose dorso-lombaire. Limitation des mouvements des épaules. Bras courts et épais. Doigts fléchis et aux mouvements limités. Elargissement marqué de la selle turcique à la radio. B.W. —.

Observation 11 (HELMHOLZ et HARRINGTON, 1931).

Fille de 2 ans et demi. Grosse tête dès la naissance. Cyphose apparue à 6 mois. Première dent à 18 mois. Marche à 27 mois, mais mal. Ne parle pas et n'est pas propre. Grosse tête à bosses frontales saillantes. Nez plat. Strabisme convergent. Cyphose lombaire. La rate déborde le rebord costal de 1 cm. 5 et le foie de 3 cm. Opacités diffuses des deux cornées. Genu varum. B.W. —.

Observation 12 (BINSWANGER et ULLRICH, 1933).

Garçon de 7 ans. Parents consanguins. Une sœur aînée normale. Aucune anomalie semblable dans la famille. Ne s'assied qu'à 1 an. Ne commence à marcher qu'à 3 ans. Opéré à 3 ans d'une double hernie inguinale.

Examen : Taille disproportionnée d'un nain. Scaphocéphalie avec saillie du frontal et des temporaux. Irrégularités de la surface crânienne. Racine du nez large et profonde. Nez large et étalé. Lèvres charnues. Langue grosse et charnue. Alvéoles dentaires largement espacées. Cou très court. Cyphose dorsale. Abdomen gros et pendant présentant une petite hernie ombilicale. Doigts épaissis et incurvés. Phalanges terminales fléchies sur la phalange moyenne. Limitation des mouvements des poignets, des épaules et des hanches. Trouble diffus des deux cornées, vision normale, le reste de l'examen oculaire est normal. L'enfant est presque complètement sourd. Caractère calme, peu remuant. Gros retard intellectuel, incontinence d'urine. Respiration bruyante.

Observation 13 (BINSWANGER et ULLRICH, 1933).

Garçon de 18 mois, né à terme. Parents normaux. Deux autres enfants normaux. Traité pour hypertrophie du thymus. Ne s'assied qu'à un an.

Examen : Enfant lourd et massif. Scaphocéphalie et front saillant. Visage large et plat. Racine du nez incurvée en selle. Nez court, épaté. Lèvres épaisses. Langue charnue. Dents petites. Thorax en entonnoir. Abdomen flasque et pendant. Grosse hernie ombilicale. Cyphose lombaire modérée. Musculature faible et hypotonique. Limitation des mouvements des épaules. Mains courtes, doigts épais, petits doigts incurvés vers le bord radial. Opacités cornéennes bilatérales. Oreilles insérées bas. L'enfant entend bien. Rien d'autre à signaler sauf une grosse rate. Enfant calme et aimable ne prononçant que de rares syllabes. N'est pas propre.

Observations 14 et 15 (DAVIS et CURRIER, 1934).

Deux frères de 9 ans et 6 ans. Parents bien portants. Une sœur aînée morte à 14 ans présentait un aspect semblable à celui des garçons. Une autre sœur de 23 ans présente des troubles mentaux à la suite d'une scarlatine. Une troisième sœur de 15 ans normale. Dès l'âge de 1 an, on remarque chez

les deux garçons un élargissement du diamètre de la tête et une limitation des mouvements des doigts. Un traitement thyroïdien demeure sans effet.

Les deux enfants présentent exactement le même aspect : grosse tête scaphocéphalique, nez court et épais à base déprimée. Langue plus grosse que normalement. Bouche large aux puissantes mâchoires. Petites dents. Cou court. Agrandissement antéro-postérieur du thorax. Gros abdomen distendu. La rate est palpable sur deux travers de doigt au-dessous du rebord costal. Le foie, très augmenté de volume, s'étend jusqu'à l'ombilic. Doigts courts et épais. Main en pelle. Examens de labo, Ca et P sanguins normaux.

Limitation des mouvements des extrémités, y compris les doigts, avec prédominance de la limitation sur les mouvements d'extension. Colonne vertébrale droite avec absence des courbures normales. Pas d'opacités cornéennes, mais une atrophie optique chez l'aîné entraînant une amblyopie croissante. On est amené à faire une encéphalographie chez le plus âgé ; elle montre des ventricules latéraux symétriquement élargis et un troisième ventricule légèrement agrandi.

Radiologie : Retard du développement épiphysaire et épaississement des phalanges. Mur antérieur de la selle turcique mal développé.

Observation 16 (ELLIS, 1934).

Garçon de 3 ans et 5 mois, né à terme. Parents bien portants. Un plus jeune frère mort à 10 mois ; gros foie et grosse rate, anémie ont fait porter le diagnostic d'anémie de VON JACKS. Dès l'enfance, abdomen et tête augmentés de volume. Lors d'un premier séjour à l'hôpital, à 2 ans et 3 mois, la rate était palpable sur 3 travers de doigt et le foie sur 2 travers de doigt, au-dessous du rebord costal.

Examen actuel : Enfant vif, bien développé, mais retard mental. Peut marcher seul, mais ne parle pas et n'est pas propre. Présente un aspect particulier de par un crâne massif et des traits lourds. Les bosses frontales, pariétales et tem-

porales sont accentuées. Limitation de l'extension des dernières phalanges de tous les doigts et incurvation des petits doigts des deux mains. Abdomen large avec hernie ombilicale. Le foie déborde le rebord costal de 5 travers de doigt et la rate de 3 travers de doigt. Ectopie testiculaire gauche. Les yeux sont normaux sans opacités cornéennes. Cheveux et sourcils rudes et secs. La radio du crâne montre des empreintes vasculaires particulièrement visibles dans l'aire frontale. La suture coronale est ouverte. La selle turcique est un peu plus large et profonde que normalement mais ne présente pas d'érosion. Examens de labo tous normaux.

Observation 17 (POYNTON, LIGHTWOOD et ELLIS, 1934).

Fille de 4 ans et 5 mois. Parents bien portants non apparentés. Deux autres enfants plus âgés bien portants. Un autre enfant plus âgé mort à 9 mois, hydrocéphale. Née en Guinée Anglaise. Commence à marcher à 14 mois, mais est encore actuellement très lente et incertaine dans sa démarche. Premières dents à 10 mois. Gros foie et grosse rate sont notés par le médecin qui l'examine à 2 ans et demi.

A 3 ans : Le trait le plus frappant chez cette enfant est l'expression de la face due aux traits grossiers, aux lèvres épaisses, à la base du nez déprimée et aux grosses bosses frontales. Le crâne présente en outre une élévation centrale rappelant l'oxycéphalie. Dilatation des veines frontales. Abdomen très distendu avec ombilic retourné. Rate débordant le rebord costal de 3 travers de doigt et foie de 1 travers de main. Cyphose dorsale. Dents largement espacées et mal calcifiées. Opacités des deux cornées. Cheveux secs et peu fournis. B.W. — Examens de labo, numération, examen des selles normaux.

A 4 ans et demi. — Toujours très en retard mentalement, ne dit que peu de mots, n'est pas propre. Le foie s'étend jusqu'à l'ombilic. La rate est palpable sur 3 travers de doigt. Mains plutôt courtes et larges. Limitation de l'extension com-

plète des phalanges et des coudes. Sourcils rudes et épais. Laboratoire normal.

Radiologie : Selle turcique largement ouverte. Glénoïdes et acetabula peu développés. Coxa valga. Corps de la deuxième vertèbre lombaire en forme de coin avec un appendice antérieur en crochet.

Observation 18 (SHELDON, 1934).

Garçon de 3 ans et 5 mois, le dernier d'une famille de 5 enfants, tous bien portants. Parents normaux, pas de F.C. Première dent à 7 mois. Premiers mots à 1 an sans progrès depuis. A 15 mois, l'enfant ne sait pas encore se tenir seul. Mis en plâtre jusqu'à 3 ans pour cyphose.

Etat actuel : On est frappé par l'aspect grossier du visage. Grosse tête, frontaux et bosses pariétales très accentuées. Face et mâchoires larges. Nez épaté. Dents largement espacées. Sourcils épais. Selle turcique inhabituellement large. Limitation des mouvements du coude. Bras courts et épais. Mains et pieds larges, métacarpiens et phalanges plus larges que normalement. Lordose dorso-lombaire. Coxa valga bilatérale. Dents espacées. Opacités des deux cornées. Cheveux épais, rudes et secs. Sourcils épais et proéminents. Rate très grosse débordant de 3 travers de doigt, foie descendant au même niveau que la rate. Rhumes de cerveau fréquents. Ne peut s'asseoir ni parler. Demande par gestes, n'est pas propre. Numération, Ca et P sanguins normaux. B.W. —.

Observation 19 (COCKAYNE, 1935).

Fille de 4 ans et demi, seule enfant de parents normaux non apparentés. Pas de F.C. ni de morts-nés. Grosse tête dès la naissance. Ne s'assied pas et ne dit quelques mots qu'à 18 mois, mais depuis régression.

Etat actuel : Retard mental très net ; ne peut s'asseoir ni tenir sa tête qui est très grosse. Ne peut parler ni s'alimenter.

Cheveux épais, rudes et secs. Sourcils épais. Traits particulièrement lourds. Lèvres épaisses. Bosses frontales marquées. Les fontanelles sont fermées. Opacités cornéennes bilatérales et rhino-pharyngite purulente. Abdomen distendu avec hernie ombilicale. Foie et rate s'étendant sur 3 travers de doigt au-dessous du rebord costal. 14 dents largement espacées et imparfaitement calcifiées. Cyphose dorso-lombaire et légère scoliose. Limitation de l'extension complète des doigts, coudes, épaules, genoux et chevilles. Doigts très larges et aplatis. Musculature peu développée. Base du nez déprimée. Le reste de l'examen est normal. B.W. —. Taux de Ca, urée, cholestérol normaux.

Radiologie : Selle turque élargie et profonde. Au niveau de la cyphose, déformation cunéiforme des corps vertébraux qui présentent en outre à la partie inférieure de leur face antérieure une espèce de crochet.

Observation 20 (ELLIS, SHELDON et CAPON, 1936).

Fille de 18 ans. Parents normaux non consanguins. Une F.C. Pas de cas semblable dans les antécédents. Une sœur sourde, une sœur morte à 9 ans et présentant la même maladie (voir plus loin), une sœur de 15 ans bien portante. Anormale depuis l'enfance. Première dent à 15 mois. Marche à 2 ans et demi. Retard physico-moteur s'accroissant avec l'âge. A 18 ans, ne dit que quelques mots et obéit à des demandes simples. Est propre. N'est pas réglée.

Examen : Nanisme accentué. Taille d'un enfant de 3 ans et demi et poids d'un enfant de 4 ans et demi. Traits grotesques, lourds. Ptosis des paupières supérieures. Mâchoire très saillante. Cheveux fins, mais sourcils grossiers. Quelques poils pubiens, mais pas de poils axillaires. Organes génitaux et seins non développés. Les deux cornées sont opacifiées. Cyphose lombaire marquée et spina bifida. Mains très larges à doigts larges et courts. Abdomen saillant avec hernie ombilicale. Foie débordant le rebord costal de 1 travers de main

et la rate de 2 travers de doigt. Dents irrégulières. Base du nez déprimée.

Radiologie : Crâne massif avec bords sus-orbitaires sail-lants. Selle turcique anormalement profonde et large. Cavités glénoïdes et cotyloïdes mal développées. Coxa valga bilaté-rale. Cyphose lombaire.

Observation (voir POYNTON, LIGHTWOOD et ELLIS, 1934).

Depuis, peu de changement. Encore incapable de parler cor-rectement. N'est pas propre. Fontanelle postérieure béante. Sutures non fusionnées.

Observation (voir COCKAYNE, 1935).

Observation (voir SHELDON, 1934).

Depuis, pas d'amélioration psycho-motrice. Cyphose lom-baire marquée avec légère scoliose.

Observation 21 (ELLIS, SHELDON et CAPON, 1936).

Garçon de 8 mois, né à terme. Parents bien portants. 8 en-fants dont 4 sont en vie et bien portants. Opéré d'une hernie inguinale droite.

Examen : Enfant mou, présentant une cyphose angulaire dorsale basse. Tête large et carrée. Fontanelles largement ou-vertes. Rhinite sévère. Ne fait aucun effort pour s'asseoir. Cornées opacifiées. Grosse rate. B.W. —.

Perdu de vue par la suite.

Observation 22 (ELLIS, SHELDON et CAPON, 1936).

Garçon de 11 mois. Seul enfant de parents normaux. Hernie inguinale bilatérale à 2 mois. Se tient assis avec support à 6 mois. Nourri au sein pendant 2 mois.

Examen : Traits lourds. Bouche ouverte : pas de dents, langue épaisse. Facies crétinoïde. Coryza. Incapable de s'as-seoir sans aide. Cornées opacifiées. Brachycéphalie. Cyphose angulaire de la région lombaire. Abdomen saillant avec gros foie. Rate non palpable. B.W. — Ca et P normaux.

Meurt à la suite d'otite.

Observation 23 (ELLIS, SHELDON et CAPON, 1936).

Garçon de 15 mois, seul enfant de parents normaux. Grosse tête dès la naissance. Consulte pour incapacité à se tenir et à s'asseoir.

Examen : Enfant triste et faible. Musculature faible. Traits lourds : grande bouche, lèvres épaisses, nez aplati. Base du nez nettement déprimée. Rhinite et blépharite. Brachycéphalie et légère hydrocéphalie. Fontanelle antérieure largement ouverte. Cyphose lombaire marquée avec déformation des corps des première, deuxième et troisième lombaires. Cornées opacifiées. Coxa valga.

Revu à 2 ans et 3 mois : retard physique et mental net, parle difficilement, n'a pas commencé à marcher. Fontanelle toujours ouverte. Mêmes traits grossiers et lourds. Ecoulement nasal permanent. Respiration dyspnéique et coryza. Voix rude. Foie débordant le rebord costal. Rate non palpable.

Observations 24 et 25 (COCKAYNE, 1936).

Deux frères. Parents normaux non consanguins. Une sœur de 6 ans normale. Pas d'anomalies semblables dans la famille.

N° 1. — Garçon de 9 ans. Présente une limitation des mouvements articulaires depuis la naissance. S'assied à 7 mois, marche à 12 mois, dit quelques mots à 8 mois, mais alors devient sourd et parle peu. Cheveux raides. Nez ensellé avec rhinorrhée purulente. Visage grand aux traits grossiers. Oreilles grandes, langue volumineuse. Brachycéphalie, saillie des temporaux et frontaux, bords susorbitaires proéminents. Dentition normale. Cornées non opaques. Ventre proéminent avec petite hernie ombilicale. Foie débordant de 2 travers de doigt. Rate non palpable. Pas de cyphose. Enfant intelligent et vif, de caractère aimable. Très sourd, il a un vocabulaire restreint. Limitation des mouvements des épaules, coudes, poignets, mains. Petits doigts incurvés. Flexion du genou et du cou-de-pied un peu limitée.

Radiologie : Crâne grand. Selle turcique grande et profonde. Os longs plus épais que normalement. Métacarpiens et phalanges larges, courts, raréfiés. B.W. —. Cholestérol : 235 mmg.

N° 2. — Garçon de 4 ans et demi, frère du n° 1. Marche et parle à 12 mois. Surdité croissante à 18 mois. Présente une ressemblance frappante avec son aîné : traits grossiers, grandes oreilles, sourcils épais, crâne grand et brachyc phalique avec saillie des temporaux. Rhinorrhée purulente. Ronflement nocturne.

Etat actuel : Dents normales un peu espacées. Cornées claires. Ventre proéminent avec petite hernie ombilicale. Foie débordant de 2 travers de doigt et rate de 1 travers de doigt. Cryptorchidie. Hernie inguinale droite op r e. Joue et parle peu avec les autres enfants. Légère cyphose. Genu valgum. Pieds creux. Limitation des mouvements des épaules, coudes, articulations m tcarpo-phalangiennes et inter-phalangiennes. Doigts larges et courts. Auriculaires incurvés. Limitation des mouvements des hanches et des genoux.

Radiologie : Crâne  pais. Selle turcique grande et profonde. Os longs épaissis. Métacarpiens et phalanges courts et larges. Cholestérol : 204 mmg. B.W. —.

Observation 26 (ELLIS, 1936).

Garçon de 21 mois, seul enfant de parents sains, non consanguins. Pas de F.C. ni morts-nés. N  à terme. S'assied à 10 mois. Première dent à 1 an. Ne peut encore rester debout sans aide. Mange seul, dit quelques mots.

Etat actuel : Arriération. Grosse tête brachycéphale avec bosses frontales marqu es. Traits lourds et grossiers. Voûte nasale large et déprimée. Sourcils aux poils raides et sombres. Rhinorrhée purulente. Dents largement espacées. Cornées opacifiées sans cécité. Extension limitée aux épaules, coudes, hanches, genoux, doigts. Ventre proéminent. Cyphose lom-

baire modérée. Pas de hernies. Rate débordant de 3 travers de doigt et foie d'une paume. B.W. —. Cholestérol : 195 mmg.

Radiologie : Selle turcique très élargie avec défaut des processus clinoides postérieurs. Glénoïdes et acetabula peu profonds et irréguliers. Os longs plus épais que normalement. Métacarpiens et phalanges très élargis. Première, deuxième et troisième vertèbres lombaires présentant des crochets antérieurs.

Dilatation générale des encéphalogrammes.

Observation 27 (LIEBENAM, 1937).

Fille de 13 ans, la première de deux jumelles filles. Parents normaux. Rien dans les antécédents. Pas de mariages consanguins ni de F.C. Les deux enfants se ressemblent mais l'aînée seule a une grosse tête. Elles sont élevées de la même façon. Chez l'aînée, à 12 mois, accroissement du périmètre crânien, courbure de la colonne et hernie ombilicale ; à 2 ans et demi, sa taille reste stationnaire, alors que sa jumelle grandit bien. Développement intellectuel stationnaire aussi.

Etat actuel : Taille d'un enfant de 6 ou 7 ans : 1 m. 11. Pèse 20 kg. Ridicule par contraste avec sa jumelle dont le développement est normal.

Gros crâne. Apophyses osseuses au niveau des sutures. Cheveux raides et non secs. Visage massif, aplati. Arcades sourcilières peu saillantes. Racine du nez aplatie. Lèvres épaisses et charnues. Alvéoles espacées. Trouble des deux cornées. Oreilles déjetées en arrière : ouïe normale. Abdomen saillant avec hernie ombilicale. Les articulations des extrémités ne peuvent être étendues à fond. Auriculaires incurvés vers le bord radial. Marche lente et boitillante. Lanugo étendu sur tout le tronc. Cou court. Foie un peu gros. Rate perceptible. Pas de caractères sexuels secondaires. Caractère renfermé, peu gai. Lit volontiers.

Radiologie : Selle turcique normale. Cypho-scoliose dorso-lombaire. Os longs normaux.

Un essai de traitement thyroïdien a été mal supporté et est resté sans effet.

Observation 28 (ASHBY, STEWART et WATKIN, 1937).

Fille de 6 ans. Parents normaux. Sœur du cas n° 1 de ELLIS, SHELDON et CAPON (voir plus haut). Grosse tête brachycéphale. Front saillant. Sourcils saillants. Nez court à base déprimée. Petite hernie ombilicale. Cyphose dorso-lombaire. Enfant incapable de se tenir, idiot. Ne parle pas, n'est pas propre. Face ronde, inexpressive, typique de gargoylisme.

Meurt trois ans plus tard d'une affection cardiaque à type de rétrécissement mitral.

Résultats de l'autopsie : Régions frontales et temporales saillantes. Selle turcique très agrandie. Foie et rate de taille normale. Gros V.G. Reins à lobulation foetale.

Observations 29 et 30 (BINDSCHEDLER, RODIER et Mme HEINTZ-BERTSCH, 1938).

Un frère et une sœur de parents bien portants non consanguins. Un aîné de 10 ans bien portant. Pas de malformations dans la famille.

N° 1. — Garçon de 7 ans et demi, né à terme. Grosse tête et déformations des doigts sont remarquées au cours de la première année. Marche à 18 mois.

Etat actuel : Mesure 1 m. 03 et pèse 20 kg. 900. Aspect disproportionné : grosse tête, traits grossiers, regard terne, tronc court, mains déformées. Tête volumineuse à front large et épais. Régions temporales un peu saillantes. Cornées opacifiées. Racine du nez un peu large. Lèvre supérieure remontée et saillante. Sourcils très marqués, abondants. Un peu de duvet à la lèvre supérieure. Larges rebords alvéolaires. Thorax large et trapu. Cyphoscoliose dorsale. Abdomen proéminent portant une cicatrice opératoire de hernie ombilicale.

Gros foie débordant le rebord costal de 4 travers de doigt. Rate bien palpable. Ossature épaisse. Limitation des mouvements des épaules, coudes, poignets. Auriculaires déjetés vers le bord radial. Les deux dernières phalanges sont fléchies et ne peuvent être étendues. Sclérodémie des doigts. Limitation des mouvements des hanches, genoux et pieds. Genu varum. Exagération du système pileux sur la face, le dos et les membres. Opacité des deux cornées. Exophtalmie. L'ouïe semble normale. Enfant un peu arriéré, de caractère timide et renfermé. Examens de labo tous normaux.

Radiologie : Selle turcique comme aplatie et tirée en longueur. Sillons des vaisseaux anormalement marqués au niveau du frontal. Os longs épargis et trapus.

N° 2. — Fille de 5 ans et demi. Histoire clinique et radiologie semblables à celles de son frère. Née à terme. Présente une grosse tête dès la naissance. Grosse hernie ombilicale remarquée à 6 mois. Commence à parler à 2 ans et demi et marche à 3 ans. Front très proéminent à crête médiane saillante. Cyphose plus marquée que chez le frère. Limitation des mouvements moindre. Gros foie, grosse rate. Trouble diffus des deux cornées. Strabisme convergent alternant. Semble entendre normalement. Légèrement arriérée dans son développement psychique.

Radiologie : Selle turcique agrandie.

Observation 31 (ELLIS, 1938).

Fille de 20 mois amenée pour retard mental. N'essaie pas de se tenir debout. Ne peut manger seule. Ne parle pas, n'est pas propre. Parents normaux, non consanguins.

Examen : Psychisme déficient. Cri rauque. Facies typique de gargoylisme avec traits lourds, base du nez déprimée, hypertélorisme et sourcils grossiers. Opacités bilatérales des cornées. Écoulement nasal. Front très proéminent. Fontanelle antérieure largement ouverte. Les veines frontales distendues reposent dans des gouttières osseuses. Oreilles très basses. Limitation de l'extension des épaules, coudes et hanches.

Flexion permanente des doigts en griffe. Hypertrichose sur le dos et les bras. Cyphose dorso-lombaire modérée. Hernie ombilicale. Gros foie, grosse rate. Opacité généralisée des deux cornées.

Numération normale. B.W. —.

Radiologie : Os des extrémités supérieures plus épais et larges que normalement. Irrégularités bilatérales de la tête humérale et de la cavité glénoïde. Cavités cotyloïdes peu développées. Selle turcique normale.

Observation 32 (JACOBI et WAARDENBURG, 1940).

Fille de 5 ans. Taille : 0 m. 85. Poids : 12 kg. 500. Les parents sont cousins germains. Brachycéphalie excessive. Face laide et grotesque. Idiotie. Coryza chronique muco-purulent. Opacités diffuses des deux cornées et exophtalmie. Voûte nasale aplatie et élargie. Cheveux raides et abondants. Front bas et irrégulièrement saillant, os temporaux bombés, oreilles grosses et basses. Peau lâche. Arrêt de développement des dents qui sont difformes et espacées : première dent à 2 ans. Grosse langue. Hypotonie et atrophie musculaires. Presque toutes les articulations des membres sont fixées en flexion avec mouvements très limités surtout aux épaules. Mains courtes et massives. Ventre augmenté de volume. Hépatomégalie et splénomégalie. Hernie ombilicale.

Radiologie : Retard de développement des épyphyses distales du cubitus et du radius droits. Métacarpiens courts et incurvés.

CONCLUSIONS

I. — La polydystrophie de HUERLER encore dénommée gargoylisme est une maladie congénitale qui a été surtout observée à l'étranger ; en Angleterre, en Amérique, en Allemagne.

C'est une maladie rare puisque nous n'avons pu en relever que 34 cas en un intervalle de 26 ans.

II. — Elle est caractérisée par un aspect très spécial qui rappelle celui d'une gargouille moyenâgeuse :

- traits lourds et grossiers ;
- déformations crâniennes ;
- déformations vertébrales le plus souvent à type de cyphose dorso-lombaire ;
- limitation des mouvements articulaires prédominant au membre supérieur ;
- épaississement du squelette des extrémités ;
- volumineuse distension abdominale ;
- hépatomégalie et splénomégalie indolores ;
- opacités cornéennes bilatérales ;
- retard du développement corporel et mental ;
- hypotonie musculaire, génératrice de hernies.

Tels sont les principaux symptômes de la maladie.

- Il s'agit d'autre part de filles aussi bien que de garçons, nés à terme, de parents normaux.
- Plusieurs enfants peuvent être atteints dans une même fratrie.
- On retrouve dans de telles familles une propor-

tion relativement élevée (6 %) de mariages consanguins.

La polydystrophie de HUERLER paraît être une maladie héréditaire liée à une tare de caractère récessif.

III. — Les formes cliniques sont nombreuses. Nous retiendrons surtout les formes frustes où les altérations osseuses sont réduites au minimum et où manquent les opacités cornéennes.

L'évolution de la maladie est variable. Elle peut être longue, mais nous n'avons pas d'exemple qu'un individu malade ait pu vivre assez longtemps pour fonder une famille. Elle est fréquemment interrompue par une infection pulmonaire intercurrente.

IV. — Le diagnostic est particulièrement difficile dans les formes incomplètes avec les quatre dysmorphies congénitales suivantes :

- les polyostéochondrites ;
- le typus amstelodamensis ;
- la pléonostéose familiale ;
- la maladie de MORQUIO.

On ne peut affirmer qu'il s'agisse là d'un seul et même groupe d'entités morbides.

V. — Certains auteurs estiment que la maladie est liée à un trouble métabolique portant sur les lipoides, mais les constatations biospriques récentes vont à l'encontre d'une telle opinion.

Un trouble glandulaire ne peut non plus être admis.

Nous ignorons tout de l'altération génotypique responsable de la maladie.

Vu,
Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu,
Le Président de Thèse :
DEBRE

Vu et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris
G. GIDEL

BIBLIOGRAPHIE

- APERT. — *Traité des maladies familiales et des maladies congénitales* (Paris, 1907, p. 95).
- APERT, TIXIER, HUG et KERMORGANT. — *Bull. et Mém. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris* (7 déc. 1923).
Acrocéphalo-syndactylie.
- ASHBY, STEWART et WATKIN. — *Brain*, 1937, t. 60, p. 149.
- BARBIER (L.-L.). — Contribution à l'étude des cyphoses congénitales (*thèse*, Paris, 1938).
- BERKHAN. — Deux cas de scaphocéphalie (*Archives f. Antrop.* nF 1907, 6 - p. 8).
- BINDSCHEDLER, RODIER et Mme HEINTZ-BERTSCH. — La polydystrophie du type Huerler (*Revue française de Pédiatrie*, 1938, t. 14 - p. 116).
- BINDSCHEDLER. — Polydystrophie du type Huerler chez un frère et une sœur (*Revue Pédiatrique de l'Est*, 30 avril 1938).
- BINSWANGER (E.) et ULLRICH (O.). — Über die dysostosis multiplex (type Huerler) und ihre Beziehungen zu anderen konstitutionsanomalien (*Zeitschrif. für Kinderheilk.* 1933, t. 54 - p. 699).
- BRAILS福德. — *The radiology of bones and joints* (London, 1934, 408).
- CLÉMENT (R.), GUÉNAUX et HAGUENAUER. — Dystrophie osseuse épiphysaire (*Bull. de la Société de Pédiatrie de Paris*. (octobre 1937 - p. 547).
- CLÉMENT (R.) et GIMAULT. — Dystrophie ostéo-chondrale épiphysaire (*Bull. de la Société Méd. des Hôpitaux*, 23 mai 1941 - p. 452).

- CLÉMENT (R.). — Dystrophie ostéo-chondrale polyépiphysaire (*Presse Médicale*, 16 décembre 1941).
- COCKAYNE (E.). — Hepatosplenomegaly associated with mental deficiency and bone changes (*Proceedings of the Royal Soc. of Medicine*, 1935 - XXVIII 2, p. 1067).
- COCKAYNE (E.). — Gargolism (chondro-osteo-dystrophy, hepatosplenomegaly, deafness) in two brothers (*Proc. Roy. Soc. Med.*, déc. 1936).
- COMBY (J.). — Le Gargolisme (*Archives de Médecine des Enfants*, tome 43, n^{os} 9 et 10, sept.-oct. 1940 - p. 279).
- CORYN. — Etude des affections endocriniennes du squelette (*Presse Médicale*, 10 et 20 novembre 1937).
- COWARD et NEMIR. — Familial osseous dystrophy (*American Journal of Disease of Children*, july 1933).
- CROUZON. — La dysostose crânio-faciale héréditaire (*Presse Médicale*, sept. 1912).
- DAVIS (D.) et CURRIER (F.). — Morquio's disease. Report of two cases (*American Journal of Medicine Association*, 1934 - 102 B., p. 2.173).
- DELILLE (A.), WOLINETZ et MOURE. — Dystrophie osseuse symétrique avec malformations thoraciques et crâniennes rappelant le rachitisme et associée à des déformations des phalanges (*Bull. de la Soc. de Pédiatrie de Paris*, oct. 1937).
- DZIERZYNSKY. — Dystrophie périostale hyperplastique familiale (*Zeitschr. f. d. ges. Neurol.* 20 p. 547 - 1913).
- ELLIS (R.-W.-B.), SHELDON (W.) et CAPON (N.-B.). — Gargoylism (*Quaterley Journal of Medicine N.S.*, 1936, t. 5 - p. 117).
- ELLIS (R.-W.-B.). — Gargoylism (chondro-osteo-dystrophy, corneal opacities, hepatosplenomegaly and mental deficiency) (*Proceeding of the Royal Society of Medicine*, déc. 1936, t. 1 - p. 158).
- ELLIS (R.-W.B.). — Gargoylism (*Proceedings of the Royal Soc. of Med.*, feb. 1938, t. 2 - p. 770).

- EVANS. — Cretinism ? (*Proceedings of the Roy. Soc. of Med.*, 1936, 29 - 1, p. 500).
- FAIRBANK (H.-A.T.). — Generalized Diseases of the skeleton (*Proc. Roy. Soc. Med.*, XXVIII, 2, p. 1611, may 1935).
- GIMAULT (H.). — Dystrophies osseuses épiphysaires (*Thèse*, Paris, 1941).
- GREIG. — Oxycephaly (*Edinburgh*, M.J. 1926 - 33 I p. 189-280-357).
- HELMHOLZ et KARRINGTON. ... A syndrome characterized by congenital clouding of the cornea and by other anomalies (*American Journal of Disease of Children*, 1931, t. XLI, p. 793).
- HUNTER (CH.). — A rare disease in two brothers (*Proc. Roy. Soc. Med.*, t. 10, p. 104 - march 1917).
- HUERLER (G.). — Zeitschrift für Kinderheilkunde (24, p. 220 - 1919).
- JACOBI (M.-L.) et WAARDENBURG (P.-J.). — Ein geval Dysostosis multiplex van Huerler gargoylisme (*Mandschrift voor Kindergeneeskunde*, fév. 1940).
- JEWESBURY (R.-C.) et SPENCE (J.-C.). — Two cases : oxycephaly and acrocephaly with other congenital malformations (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 1921, 14, t. 1-2, p. 27).
- KRABBE (K.-H.). — L'achondroplasie et les états pseudo-achondroplasiques (*Revue Neurologique*, 1923, t. 30, p. 127 139).
- LANGE (C. de). — Sur un type nouveau de dégénération (*Archives Médicales des Enfants*, déc. 1933, p. 713).
- LANGE (C. de). — Nouvelle observation et examen anatomopathologique (*Archives Médicales des Enfants*, 1938, p. 193).
- LÉRI (A.). — Dystrophie osseuse généralisée congénitale et héréditaire (*Presse Médicale*, 7 janv. 1922, p. 13).
- LIEBENAM (L.). — Dysostosis multiplex (*Zeitschrift für Kinderheilkunde*, 1937, t. 59, p. 91-123).
- MARIE (P.) et SAINTON. — La dysostose cleido-crânienne héré-

- ditaire (*Revue Neurologique*, 1898, 6, p. 835 — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1897, 14 V, 1898, 20 V.).
- MORQUIO (L.). — Sur une forme de dystrophie osseuse familiale (*Archives Médicales des Enfants*, 1929, XXXII, p. 129. — *Archives Médicales des enfants*, 1935, XXXVIII).
- PARK et POWERS. — (*American Journal of Disease of Children*, oct. 1920, t. 20, p. 235).
- PFAUNDLER. — Demonstration über einem typus kindlicher dysostosen Jahresberichte für Kinderheilkunde (1920, t. 92, p. 420).
- POYTON (F.-J.), LIGHTWOOD (R.-C.) et ELLIS (R.-W.-B.). — Hepatosplenomegaly with mental deficiency and bone changes (*Proc. Roy. Soc. Med.*, march 1934, t. XXVII, 2 p. 1025).
- PUTNAM (M.-C.) et PELKAN (K.-F.). — A case of scaphocephaly with malformations of the skeleton and other tissues (*American Journal of Disease of Children*, 1935, t. 29, p. 51).
- RUGGLES. — Dwarfism due to disordered epiphyseal development (*The American Journal of Roentgenology*, janv. 1931, p. 91).
- SHELDON (W.). — A form of gigantism with splenomegaly (*Proc. of the Roy. Soc. of Med.*, feb. 1934, XXVII 2, p. 1003).
- TEALL (O.-G.). — The radiological appearances of certain bone dyscrasias in infancy and childhood (*Proc. of the Roy. Soc. of Med., Radiological Section*, 1933-34, t. 2, p. 1385).
- TURPIN ET COSTE. — La polyostéochondrite (*Presse Médicale*, 21 octobre 1941).
- TUTHILL (C.-R.). — *Arch. Neurol. and Psych.* (Chicago 1934, t. XXXII, p. 198).
- WARKANY et MITCHELL. — Atypical chondrodystrophy. (*Journal of Pediatrics*, juin 1934, t. 4, p. 734).